

# de invloed van coarctatio aortae op de nier bij kinderen

hermien e. zoethout



DE INVLOED VAN COARCTATIO AORTAE  
OP DE NIER BIJ KINDEREN

**PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam,  
op gezag van de Rector Magnificus Prof. Dr. P. W. Klein  
en volgens besluit van het college van dekanen.

De openbare verdediging zal plaats vinden op

**Woensdag 5 juni 1974 des namiddags**

**te 16.15 uur**

door

**Hermien Eva Zoethout**

geboren te Amsterdam

Promotor : Prof. Dr. H. K. A. Visser  
Co-referenten: Dr. W. H. Birkenhäger  
Prof. Dr. J. Gerbrandy

# INHOUD

Inleiding . . . . .	7
<b>Hoofdstuk I</b>	
<i>Algemene beschouwingen . . . . .</i>	9
a <i>De nierfunctie . . . . .</i>	9
1 De arteriële bloeddruk . . . . .	9
2 De uitscheiding van natrium . . . . .	9
3 Daling van de arteriële bloeddruk . . . . .	10
4 Het effect van volume expansie op de natriumuitscheiding . . . . .	11
5 Het effect van hypertensie op de natriumuitscheiding . . . . .	12
b <i>Coarctatio aortae en de nier bij de volwassene . . . . .</i>	12
1 Invloed van de nier op de bloeddruk bij coarctatio aortae . . . . .	12
2 Renine bij volwassenen met coarctatie . . . . .	13
c <i>De nier bij het jonge individu . . . . .</i>	13
1 Inleiding . . . . .	13
2 Bloeddruk en glomerulaire filtratie snelheid . . . . .	14
3 Intrarenale bloedverdeling en renale bloeddoorstroming . . . . .	14
4 Renine bij kinderen . . . . .	15
5 Natriumuitscheiding bij kinderen . . . . .	15
d <i>Coarctatio aortae en de kindernier . . . . .</i>	16
e <i>Vraagstelling . . . . .</i>	16
<b>Hoofdstuk II</b>	
<i>De plasma renine concentratie . . . . .</i>	18
a Algemene principes. . . . .	18
b Methode . . . . .	18
c Patiënten. . . . .	18
d Resultaten . . . . .	21
<b>Hoofdstuk III</b>	
<i>Glomerulaire filtratie snelheid, effectieve renale plasma door-</i> <i>stroming en filtratiefraction . . . . .</i>	26
a Algemene principes. . . . .	26
b Methode . . . . .	26
c Patiënten. . . . .	30
d Resultaten . . . . .	30

Hoofdstuk IV	<i>De uitscheiding van natrium tijdens kortdurende volume expansie</i>	34
a	Algemene principes.	34
b	Methode.	34
c	Patiënten.	34
d	Resultaten	35
Hoofdstuk V	<i>Discussie</i>	42
a	De resultaten uit de verschillende groepen betreffende de onderzochte functies	42
b	De invloed van groei en ontwikkeling	47
c	Pathofysiologische achtergrond van de waargenomen verschijnselen	55
Tabellen		61
Protocol proef		70
Samenvatting		71
Summary		73
Nawoord		75
Literatuuropgave		76
Curriculum vitae		79

## INLEIDING.

De aangeboren coarctatio aortae komt vrijwel uitsluitend als thoracaal gelegen coarctatio voor. De haemodynamische gevolgen zijn dikwijls ernstig. Sinds langere tijd behoort operatieve correctie tot de mogelijkheden. De leeftijd waarop het kind geopereerd kan worden met goede kans van slagen valt tegenwoordig steeds jonger. Dit is van groot belang omdat juist de zuigeling met coarctatie vaak ernstig ziek is met decompensatio cordis.

Opvallend bij deze kinderen is de vaak zeer hoge bloeddruk in de bovenste lichaamshelft en het ernstige lichaamsoedeem tijdens decompensatie van het hart.

Onderzoek naar de begeleidende symptomen bij coarctatio zoals verhoogde bloeddruk in de armen en veranderingen in de zoutuitscheiding in de urine is al door velen verricht. Bij deze onderzoeken valt de aandacht op de nier: deze zou een rol spelen in de veranderingen in de arteriële bloeddruk en in de veranderde zoutuitscheiding. Het onderzoek heeft echter vrijwel steeds plaats gehad bij patiënten op de volwassen leeftijd. Er bestaat grote kans dat bij volwassen lijdens aan coarctatio al enkele compensatie mechanismen invloed op de haemodynamische verhoudingen uitoefenen, zoals bijvoorbeeld de ontwikkeling van collaterale circulatie. Mogelijk is de situatie bij het jonge kind daarom een beter model om de invloed van de coarctatie op de nier te bestuderen.

De moderne ontwikkelingen in de kindergeneeskunde hebben met zich meegebracht dat beter inzicht is verkregen in de functie van tal van organen en orgaansystemen op de kinderleeftijd, tijdens welke tijd het organisme een fase van groei en ontwikkeling doormaakt. De waarnemingen die gedaan zijn over de nierfunctie bij het jonge kind zijn nog niet talrijk. Wel hebben zij aangetoond dat anatomie en fysiologie van de nier bij de zuigeling een geheel ander karakter heeft dan bij de volwassene en dat de overgang van de jonge naar de oudere levensfase een geleidelijke is. Voor sommige onderdelen van de nierfunctie, zoals de glomerulaire filtratiesnelheid, wordt na ca. 1 levensjaar een niveau bereikt dat te vergelijken is met dat van de volwassen leeftijd. Er blijkt een grote individuele spreiding te bestaan in het tempo waarin de rijping zich voltrekt.

Bij de klinische behandeling van het jonge kind met coarctatie is de vraag naar voren gekomen in hoeverre de ontwikkeling van de nierfunctie beïnvloed wordt door het bestaan van een aangeboren coarctatio aortae.

Deze beide overwegingen hebben geleid tot een onderzoek naar enkele aspecten van de nierfunctie bij het kind met coarctatio aortae, en de vergelijking van de uitkomsten met de overeenkomstige aspecten van de nierfunctie bij het kind zonder coarctatio, op verschillende leeftijden. Het doel van het onderzoek was tweeledig: ten eerste wilden wij de invloed van de coarctatie op de nier bij het jonge individu bestuderen, ten tweede wilden wij trachten waar te nemen of en hoe de nierfunctie in zijn ontwikkeling werd beïnvloed door de aanwezigheid van de coarctatie. Op deze wijze zou meer inzicht kunnen worden verkregen in de ontwikkeling van de kindernier, en beter begrip van de klinisch waargenomen verschijnselen.

De uitvoering was mogelijk door de samenwerking tussen de onderafdelingen Kindercardiologie en Kindernefrologie van de afdeling Kindergeneeskunde. De bepalingen van de plasma renine concentratie zijn verricht onder leiding van Dr. M. A. D. H. Schalekamp in het research-laboratorium van de interne kliniek van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam. Bij het gehele onderzoek was de hulp van de afdeling Klinische Chemie, hoofd: prof. Dr. B. Leijnse, hoofd onderafdeling Sophia kinderziekenhuis Dr. E. Ben-Gershon, onontbeerlijk. De gegevens omtrent de radiatie doses zijn voor ons berekend in de afdeling nucleaire geneeskunde van het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut, hoofd: Dr. A. J. Valkema. Enkele aldosteronbepalingen in de urine werden verricht in het laboratorium van de afdeling kindergeneeskunde, hoofd: Dr. H. Degenhart.





## I. ALGEMENE BESCHOUWINGEN.

### a. De nierfunctie.

#### 1. De arteriële bloeddruk.

De functie van de nier is mede afhankelijk van de arteriële bloeddruk waarmee de nier wordt doorstroomd. Het arteriële bloed stroomt door de nierarterie de nier binnen en wordt door de arteriële vertakkingen naar de afferente arteriolen en vervolgens naar de glomerulaire vaatlussen gevoerd. De bloeddruk in de afferente arteriole is een van de factoren die de glomerulaire filtratiesnelheid bepalen. Er is verband tussen de druk in de arteria renalis en de mate van renale bloeddoorstroming. De druk in het arteriële vaatbed zal ook de druk in het interstitium beïnvloeden, en daarmee invloed uitoefenen op processen van tubulaire terugresorptie. Tenslotte heeft de bloeddruk ook invloed op de intrarenale bloedverdeling.

In het geïsoleerde orgaan blijkt een zekere mate van autoregulatie te bestaan, die de afhankelijkheid van de arteriële bloeddruk binnen fysiologische grenzen minder sterk doet zijn. Gebleken is dat de glomerulaire filtratiesnelheid en renale bloeddoorstroming vrijwel constant blijven tijdens wisselingen in de arteriële bloeddruk, mits deze wisselingen zich bewegen tussen bepaalde grenzen. De aanpassing geschiedt door variaties in de intrarenale vasculaire weerstand. Wesson (1969) geeft hiervan een beschrijving. De renale bloeddoorstroming en de glomerulaire filtratiesnelheid bleven vrijwel constant bij schommelingen in de arteria renalis druk tussen 80 mm Hg systolische druk en 200 mm Hg systolische druk. Bij een arteriële bloeddruk lager dan 80 mm Hg, daalden renale bloeddoorstroming en glomerulaire filtratiesnelheid beide, om tenslotte bij een arteriële bloeddruk van 10 à 20 mm Hg tot 0 af te nemen. Bij een arteriële bloeddruk boven 200 mm Hg bleef de glomerulaire filtratiesnelheid vooralsnog onveranderd, de renale bloeddoorstroming nam toe tot 1½ à 2 maal de waarde die deze bij normale arteriële bloeddruk had. Meting van de interne vaatweerstand liet zien dat bij stijgende arteriële bloeddruk de interne vaatweerstand ook toenam, zodat het uiteindelijke effect op de renale bloeddoorstroming en op de glomerulaire filtratiesnelheid niet groot was. Blijkbaar echter is er een kritische ondergrens aan de arteriële bloeddruk, beneden welke de invloed op de renale bloeddoorstroming en de glomerulaire filtratiesnelheid sterk merkbaar wordt.

In het intacte organisme zijn echter al veranderingen in de glomerulaire filtratiesnelheid en in de renale bloeddoorstroming te zien, wanneer de bloeddruk dreigt te dalen, en nog niet merkbaar is afgenomen. Dit is des te meer het geval bij manifeste hypotensie door bijvoorbeeld verbloeding.

#### 2. De uitscheiding van natrium.

De uitscheiding van natrium door de nier verloopt in fasen (o.a. Wesson 1969). Het glomerulaire filtraat bevat nagenoeg dezelfde concentratie aan natrium als het plasma. In de proximale tubulus wordt natrium en water teruggeresorbeerd onder invloed van hydrostatische en oncotische factoren in het peritubulaire capillaire vaatbed en in het interstitium. De terugresorptie van natrium in de proximale tubulus bedraagt ca. 65% van de gefiltreerde hoeveelheid. De invloed van oncotische factoren op de proximale tubulaire terugresorptie is door verschillende onderzoekers aangetoond, zoals Brenner e.a. (1969) voor de eiwitconcentratie in het peritubulaire bloed, en Spitzer e.a. (1970) voor verschillende concentraties dextran. Invloed van de hydrostatische druk in het peritubulaire capillaire bloed is aangetoond door Lewy e.a. (1968). Stijging van de hydrostatische druk doet de terugresorptie afnemen, stijging van de oncotische druk doet de terugresorptie toenemen.

In de lis van Henle wordt water teruggeresorbeerd (afdalende been) en natrium teruggeresorbeerd (opstijgende been). Dit mechanisme veroorzaakt de hypertoniciteit van het interstitium, dat weer de waterterugresorptie uit het afdalende been vergemakkelijkt.

In de distale tubulus wordt opnieuw natrium teruggeresorbeerd, nu in uitwisseling tegen kalium, en onder invloed van aldosteron.

In het algemeen wordt in het gehele tubulaire apparaat 99% van het gefiltreerde natrium teruggeresorbeerd, zodat 1% met de urine wordt uitgescheiden. De uiteindelijke hoeveelheid natrium die wordt uitgescheiden is afhankelijk van:

- a. de glomerulaire filtratiesnelheid
- b. de mate van tubulaire terugresorptie.

Deze laatste staat onder invloed van de werking van de mineralocorticoiden, en de zgn. derde factor. Onder deze laatste verstaat men die invloed of combinatie van invloeden die naast de filtratiesnelheid en de mineralocorticoiden de tubulaire terugresorptie beïnvloeden. Volgens sommigen bestaat de derde factor uitsluitend uit fysische krachten zoals de boven beschreven hydrostatische en oncotische invloed. Volgens anderen is er tevens een humorale component.

### 3. Daling van de arteriële bloeddruk.

Veel van het klinisch en experimenteel werk met betrekking tot de invloed van arteriële bloeddrukdaling op de nier is gedaan tijdens acute bloeddrukdaling, veroorzaakt door verbloeding. Men ziet dan de renale bloeddoorstroming en de glomerulaire filtratiesnelheid dalen. Sommigen beschrijven bovendien een verandering in de intrarenale bloedverdeling: de buitenste schors zou relatief minder doorbloed worden, het juxtamedullaire deel van de schors daarentegen meer. Carrière e.a. (1966) beschreven vermindering van de corticale bloeddoorstroming tijdens haemorrhagie en hypotensie bij honden. Deze veranderde intrarenale bloedverdeling zou de terugresorptie van natrium ten goede kunnen komen: door afname van de circulatie in de buitenste schors en toename van die in het juxtamedullaire gedeelte zouden de juxtamedullaire nefronen met hun langere lissen van Henle een groter aandeel aan de terugresorptie van natrium kunnen leveren. Hiervoor is echter nog onvoldoende bewijs geleverd.

Daling van de druk in de afferente arteriolen vormt een prikkel voor de juxtaglomerulaire apparaten om renine af te geven. Door renine wordt het in de lever gevormde angiotensinogeen omgezet in angiotensine I, een decapeptide, dat op zijn beurt met behulp van een 'converting enzyme' wordt omgezet in angiotensine II, een octapeptide. Deze omzettingen hebben in het circulerende bloed plaats. Angiotensine II heeft een sterke bloeddrukverhogende werking. Voorts stimuleert het de bijnier tot afgifte van aldosteron, hetgeen de uitwisseling van natrium tegen kalium in de distale niertubulus weer beïnvloedt: toename van aldosteron-afgifte doet de natriumuitscheiding afnemen, de kaliumuitscheiding toenemen.

Tobian e.a. (1962) beschrijven de toeneming van granulatie in de cellen van de juxta-glomerulaire apparaten in de nier, die door constrictie van de arteria renalis ischaemisch waren gemaakt. Gelijktijdig met de toeneming van deze granulatie in de cellen nam ook het gehalte aan renine in het bloed in de vena renalis toe en ontstond hypertensie. Deze toeneming van de granulatie in de cellen en van het renine gehalte werd niet gezien wanneer op andere wijze dan door constrictie van de arteria renalis hypertensie werd veroorzaakt, bijvoorbeeld door toediening van mineralocorticoiden en zout. Het onderzoek werd verricht bij proefdieren. De waarnemingen maakten waarschijnlijk dat de granulatie in de juxta-glomerulaire cellen in verband stond met de afgifte van renine. Niet bekend is of de aanwezigheid van de granulatie in de cellen wijst op vorming van renine, of op een depotfunctie.

Toediening van angiotensine doet de renale bloeddorstrooming en in mindere mate de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen, waarschijnlijk door vasoconstrictie. Door de verminderde glomerulaire filtratie daalt ook de hoeveelheid natrium die de proximale tubulus bereikt (vermindering van de 'tubular load') met als gevolg daling van de natriumuitscheiding (Lameijer e.a. 1966, Barraclough 1965). Dit antinatriuretisch effect werd gezien bij de toediening van matig grote doses angiotensine. Bij toediening van hoge doses angiotensine wordt toenemende natriuresis gezien (Barraclough, 1965). Dit laatste zou kunnen worden verklaard door toename van de arteriële druk met daardoor toename van de peritubulaire druk, en vermeerderd hydrostatisch effect op de terugresorptie in de proximale tubulus. Statius van Eps e.a. (1962) vermelden ook de neiging tot water- en natriumretentie bij toediening van lage doses angiotensine. Hierbij ging de renale bloeddorstrooming omlaag. Toediening van hoge doses angiotensine aan lijdende met hypertensie veroorzaakte bij sommigen toenemende natriuresis, bij anderen niet. Waarschijnlijk werd dit verschil in reactie veroorzaakt door een verschil in intrarenale haemodynamische verhoudingen in verschillende stadia van de ontwikkeling van de hypertensie. De verschillende patronen zijn nog onvoldoende verklaard.

Het reactiepatroon van de nier bij dreigende bloeddrukdaling is erop gericht de bloeddruk weer te doen stijgen. Dit wordt bereikt door vasoconstrictie en door retentie van water en zout. Bij dit reactiepatroon speelt het renine-angiotensine systeem een belangrijke rol. Verder is het adrenergische systeem van invloed, terwijl de reeds genoemde fysische krachten eveneens een bijdrage leveren.

Naast de bloeddruk is het circulerend volume van invloed op het renine-angiotensine systeem. Vermindering van het circulerend volume leidt tot verhoogde renine afgifte, zoals al voorkomt bij de overgang van liggende naar staande houding. Ditzelfde ziet men in versterkte mate optreden bij volume-depletie door water- en zoutverlies. De afgifte van renine wordt mogelijk gemaakt door de werking van het adrenergische systeem. Stimulatie van het intrarenale sympathische zenuwstelsel heeft eveneens versterkte afgifte van renine tot gevolg. De reactieve stijging van de renine afgifte bij toediening van een natriuretisch diureticum, zoals furosemide, is mogelijk een direct gevolg van het diureticum, ofwel de reactie verloopt onder invloed van natrium- en water-depletie. Daarentegen zal volume expansie door bijvoorbeeld plasma- of water en zout infusie de renine afgifte remmen. Ditzelfde effect heeft beta-adrenergische blokkering door bijvoorbeeld propranolol. Ook toediening van angiotensine en aldosteron zullen de renine afgifte remmen, in dit geval door een 'feed back' effect.

#### 4. Het effect van volume expansie op de natriumuitscheiding.

Toediening van isotone of hypertone natriumchloride oplossing doet allereerst de glomerulaire filtratie stijgen. Voorts heeft volume expansie invloed op de terugresorptie van natrium in de tubulus. Berliner e.a. toonden dit aan voor de proximale tubulus (1968). Dit onderzoek werd gedaan bij honden. Er worden geen metingen van de bloeddruk vermeld. De waarnemingen werden gedaan met behulp van micropunctie van de proximale tubulus. Het bleek dat de absolute en fractionele terugresorptie van natrium in de proximale tubulus verminderde, met als gevolg een toename van de uitscheiding van natrium. Dit effect van volumebelasting op de proximale tubulus werd waargenomen zowel bij verminderde glomerulaire filtratiesnelheid als ook bij verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid. In het experiment van Slatopolsky e.a. (1968) werden patiënten met sterk verminderde glomerulaire filtratie aan volumebelasting onderworpen. Ook bij hen nam de natriumuitscheiding toe dankzij afname van de fractionele terugresorptie. Verhoging van de glomerulaire filtratie en daardoor van de 'filtered load' zonder gelijktijdige volume expansie veroorzaakte een veel geringere toename van de natriumuitscheiding (Lindheimer e.a. 1967).

Men verklaart het verschijnsel door vergroting van het vasculaire en extracellulaire compartiment. Sommigen menen dat deze vergroting een natriuretisch hormoon zou activeren, dat de natriuresis doet toenemen. Anderen zien als oorzaak de toename van de hydrostatische druk in de peritubulaire omgeving die het gevolg zou zijn van de vergroting van vasculair en extracellulair compartiment, en die de natriuresis zou doen toenemen.

De natriumuitscheiding staat dus onder invloed van haemodynamische verhoudingen in de systeemcirculatie. Toename van de druk en/of het volume in het arteriële systeem doet de natriuresis toenemen, zoals waargenomen bij volume expansie, en bij benigne hypertensie.

## 5. Het effect van hypertensie op de natriumuitscheiding.

Het effect van hypertensie op de natriuresis bij volumebelasting werd door Schalekamp e.a. beschreven (1971). Zij belastten lijdens aan benigne hypertensie door middel van een kortdurende infusie met hypertone natrium chloride oplossing. De meesten vertoonden versterkte natriuresis, vergeleken met personen met normale bloeddruk die op dezelfde wijze werden belast. De verhoogde natriumuitscheiding was niet direct afhankelijk van de glomerulaire filtratie, hoewel deze zoals te verwachten was toenam. De fractionele terugresorptie nam echter naar verhouding meer af, met als gevolg toename van de natriuresis. Deze verhoogde natriuresis was het meest uitgesproken bij diegenen met een lage bloeddorstrooming van de nier, een hoge filtratiefraction en een lage plasma renine concentratie.

### b. Coarctatio aortae en de nier bij de volwassene.

#### 1. Invloed van de nier op de bloeddruk bij coarctatio aortae.

Bij coarctatio aortae is de aorta over een korter of langer gedeelte vernauwd. De coarctatie kan op verschillende hoogte in de aorta gelegen zijn. Vrijwel altijd hebben wij te maken met vormen van coarctatie die in de thorax en dus boven de oorsprong van de nierarteriën liggen. De diameter van het vernauwde deel kan van geval tot geval verschillen. De haemodynamische gevolgen hangen af van localisatie en ernst van de coarctatie, van de mate van ontwikkeling van collaterale vaten, en van de leeftijd van de patiënt. Het is reeds lang bekend dat coarctatie invloed heeft op de bloeddruk. Er ontstaat hypertensie in de bovenste lichaamshelft terwijl de bloeddruk in het distale deel van het lichaam laag is. De hypertensie in de bovenste lichaamshelft is aanleiding geweest tot velerlei onderzoek naar de oorzaak ervan.

Men heeft gemeend dat zowel mechanische als renale factoren de bloeddruk doen stijgen. De klassiek geworden experimenten van Goldblatt e.a. (1939) hebben aanwijzing gegeven dat de nier een rol speelt bij het ontstaan van de hypertensie. Experimentele coarctatie bij honden veroorzaakte hypertensie in de proximale lichaamshelft wanneer de coarctatie boven de oorsprong van de nierarteriën was aangelegd. Werd de coarctatie onder de nierarteriën aangelegd, dan bleef de bloeddruk in het gehele lichaam gelijk en normaal. Wanneer de coarctatie in het experiment zeer nauw werd gemaakt, daalde de nierfunctie, hetgeen bijvoorbeeld tot uiting kwam in een daling van de inuline clearance. Scott en Bahnson (1951) beschrijven de gang van zaken na het aanbrengen van een coarctatie bij een hond boven de arteriae renales: de druk in de arteria carotis begint direct te stijgen en bereikt na ca. 6 weken een plateau op verhoogd niveau. De druk in de arteria femoralis daalt direct om vervolgens weer te stijgen naar een normale waarde. Dit plateau wordt eveneens in ca. 6 weken bereikt; het ligt veel lager dan het carotisniveau. Werden nu de nieren van de hond tot boven de coarctatie getransplanteerd, dan zag men de bloeddruk in de grote arteriën weer op gelijke en normale hoogte komen.

In 1954 beschreven Scott, e.a. de aanwezigheid van een bloeddrukverhogende stof in het bloed van de vena renalis, bij honden waarbij een experimentele stenose van de arteria renalis werd aangelegd. Deze bevinding leek aan te sluiten bij de bevindingen van Goldblatt, Yagi e.a. (1968) beschrijven een experimentele coarctatie en geven aan dat aanvankelijk de plasma renine spiegel verhoogd was na het aanleggen van de coarctatie, maar na enkele weken weer normaal werd. Wel bleef de bloeddruk in de bovenste lichaamshelft verhoogd, in de onderste lichaamshelft verlaagd tot normaal.

## 2. Renine bij volwassenen met coarctatie.

Het aantal gegevens hierover is niet zeer groot. Een aantal onderzoekers heeft hiernaar een onderzoek verricht. Werning e.a. (1969) vermelden een onderzoek van 10 patiënten met coarctatie, waarvan 9 een plasma renine activiteit bleken te hebben die binnen de norm lag voor volwassenen. Bij 1 patiënt was de plasma renine activiteit verhoogd. Deze patiënt had echter het geringste verschil in arteriële bloeddruk tussen arm en been. De schrijver concludeert dat de plasma renine activiteit bij de patiënt met coarctatie niet verhoogd is en geen invloed op de bloeddruk heeft. Pickens (1967) beschrijft een 17-jarige jongen met een licht verhoogde plasma renine activiteit. Hij wijst erop dat de plasma renine activiteit eerder past bij de hoogte van de bloeddruk in de benen dan bij die in de armen.

### c. De nier bij het jonge individu.

#### 1. Inleiding.

Het onderzoek naar de nierfunctie van het kind is nog jong. Omstreeks 1940 begon men de nierfunctie van de zuigeling te onderzoeken, daartoe aangezet door verschijnselen die bij zuigelingen werden opgemerkt: wanneer men van moedermelk op koemelkvoeding overging nam men een acute gewichtsstijging waar, met gebrekkige water- en zoutuitscheiding. Dit maakte een onvermogen tot water- en zoutuitscheiding bij de zuigeling waarschijnlijk. Evenzo merkte men verhoogde bloedspiegels voor ureum en fosfaat op bij onverdunde koemelkvoeding, wijzend op onvoldoende uitscheiding van ureum en fosfaat ten opzichte van de opname van respectievelijk eiwit en fosfaat.

Barnett (1950) geeft in de E. Mead Johnson Award Address van 1949 een overzicht van de stand van zaken op dat moment. Men wist reeds dat de glomerulaire filtratiesnelheid gedurende het eerste levensjaar ca. 25 - 50% van de volwassen waarde bedroeg, ook wanneer de gevonden filtratiesnelheid werd gecorrigeerd voor een volwassen lichaamsoppervlak van 1.73 m<sup>2</sup>. De metingen werden gedaan met de clearance voor inuline. De clearance voor diodrast, resp. para amino hippuurzuur bleek eveneens, en naar verhouding meer, verlaagd te zijn. De filtratie fractie is dan ook hoger: 30 tot 34% van het plasma dat door de zuigelingennier stroomt wordt gefiltreerd, tegen 20 tot 25% bij de volwassene. In deze hoge waarde voor de filtratiefraction zag men een argument tegen de opvatting dat de lage clearance voor verschillende stoffen zou worden veroorzaakt door een obstructieve factor in de glomerulus; men zou dan de filtratiefraction eerder lager dan de volwassen waarde verwachten.

23 jaar later geeft Edelmann (1973) in de E. Mead Johnson Award Address in 1972 opnieuw een samenvatting van de inzichten die men op dat ogenblik had verworven. De technieken zijn verbeterd: methoden als micropunctie van het nefron, en het gebruik van isotopen hebben vooral in het dierexperiment veel bijgedragen tot vermeerdering van inzicht. In de kliniek is het betrouwbaar opvangen van urine en het verkrijgen van minimale hoeveelheden bloed nog even

bewerkelijk als dertig jaar tevoren. Voor ons zijn de inzichten over glomerulaire filtratie, renale bloeddorstrooming, reninevorming en natriumuitscheiding van belang.

## 2. Bloeddruk en glomerulaire filtratiesnelheid.

De systolische arteriële bloeddruk bij de zuigeling is ca. 80 mm Hg, en beduidend lager dan die van de volwassene. In het eerste levensjaar neemt de bloeddruk toe tot ca. 100 mm Hg. Wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid uitsluitend door de arteriële bloeddruk zou worden bepaald, zou deze laatste dienovereenkomstig moeten toenemen in het eerste levensjaar. De toename in glomerulaire filtratie is echter vele malen groter: van ca. 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> naar ca. 100 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bij resp. de zuigeling van één en van 12 maanden oud.

Dieronderzoekingen hebben aangetoond dat bij het pasgeboren dier een hoge intrarenale vasculaire weerstand bestaat. Waarschijnlijk gaat het renale vaatbed na de geboorte langzaam open. Interessant is in dit verband het onderzoek van Jäykkä (1961) die vernauwing vaststelde van het arteriële vaatbed in long, nier en darm bij de menselijke foetus. Het onderzoek werd verricht door injectie van O.I. inkt in de vena umbilicalis bij overleden prematuren en foetus. Er was een opmerkelijk verschil in arterieel lumen bij respectievelijk organen die wel en die niet gefunctioneerd hadden in extra-uterien milieu.

Voorts zijn van belang de permeabiliteitseigenschappen van de glomerulaire basale membraan. Onderzoek naar de clearance voor dextranmoleculen heeft aangetoond dat de 'pore radius' bij de pasgeborene ongeveer 20 Å groot is, bij de volwassene 40 Å (Grotte e.a. 1968).

Waarschijnlijk is de geringere glomerulaire filtratie bij zuigelingen niet in hoofdzaak bepaald door de relatief lage bloeddruk in de circulatie, maar spelen intrarenale weerstand en permeabiliteit van de glomerulaire basale membraan een grotere rol. Broberger (1973) bepaalde de glomerulaire filtratiesnelheid bij pasgeborenen met de inuline clearance en de 'single injection' techniek. \* Hij geeft op dat tussen de leeftijd van 4 en 14 dagen de glomerulaire filtratiesnelheid stijgt van 29 tot 52 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Sertel en Scopes (1973) maten de creatinine clearance bij prematuren en pasgeborenen. Zij vonden als clearance 17.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> voor de leeftijd van 1 dag, 36.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> voor de leeftijd van 6 dagen.

## 3. Intrarenale bloedverdeling en renale bloeddorstrooming.

Uit de onderzoekingen van Fetterman e.a. (1965) is gebleken dat de verhouding in grootte tussen glomerulair en tubulair apparaat bij het jonge individu geheel anders is dan bij de volwassene: het glomerulaire oppervlak is zeer groot ten opzichte van de proximale tubulaire inhoud, en in de loop van het eerste jaar neemt het tubulaire volume naar verhouding sterk toe, om na het eerste jaar nog verder, maar langzamer, toe te nemen. Waarschijnlijk is er verschil in de activiteit van de nefronen, afhankelijk van de localisatie in de schors. De juxta-medullaire nefronen populatie is meer actief dan de corticale nefronen populatie.

Een dergelijke overheersing van de juxta-medullaire zone ten opzichte van de corticale komt ook tot uiting in het onderzoek van José e.a. (1971) naar de intrarenale bloedverdeling in de nier van de jonge hond. Hij en zijn medewerkers stelden een verlaagde bloeddorstrooming van de nier vast met behulp van de PAH clearance. Een gelijktijdig verrichte Xenon wash out studie wees aan dat deze verlaging op rekening kwam van een geringere corticale bloeddorstrooming.

\* Deze methode wordt in III.1 besproken.

Gevolg van dit corticale achterblijven is de verlaagde PAH extractie uit het arteria renalis bloed. De juxtamedullair gelegen nefronen zullen onvoldoende in de gelegenheid zijn om PAH uit te scheiden naar het tubulus lumen; een groot deel van het bloed wordt direct getransporteerd via de vasa recta en komt niet in contact met de tubuli. Men vindt dus een lage clearance voor PAH, en een verlaagde extractie ten opzichte van die bij volwassenen. Dit zou vooral bij zuigelingen jonger dan 3 maanden een belangrijke factor zijn. Calcagno en Rubin (1963) beschrijven een onderzoek waaruit blijkt dat men de PAH extractie bij jonge zuigelingen ca. 30% lager vindt dan bij volwassenen: de extractie is bij hen 60 - 70%, terwijl bij volwassenen 93% wordt gevonden.

Gruskin e.a. (1970) verrichtte onderzoek naar de renale bloeddorstrooming bij biggen. Hij vond stijging van de renale bloeddorstrooming en gelijktijdige daling van de intrarenale vaatweerstand en toename van het hart minuut volume in de eerste zes levensweken van de big. Na de leeftijd van 6 weken nam de renale bloeddorstrooming nog verder toe, met gelijk blijven van het hart minuut volume op volwassen niveau. De verdere toename na 6 weken zou door verder dalende intrarenale vaatweerstand veroorzaakt worden.

#### 4. Renine bij kinderen.

Hierover was tot nu toe weinig bekend. Kritzinger e.a. (1972) beschrijven verhoogde waarden voor plasma renine activiteit bij kinderen met kwashiorkor, vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Hier was hypovolaemie door hypoproteinaemie de oorzaak van de verhoogde plasma renine activiteit. Kotchen e.a. (1972) beschrijven verhoogde plasma renine activiteit bij normale pasgeborenen. Vooral direct na de geboorte waren de gevonden waarden verhoogd vergeleken met de waarden bij volwassenen. Enkele weken na de geboorte waren de waarden minder hoog, maar toch nog hoger dan bij volwassenen. Hayduk e.a. (1973) vonden eveneens verhoogde plasma renine activiteit bij pasgeborenen, vergeleken met volwassenen en oudere kinderen. Bij gezonde kinderen daalt het plasma renine met het ouder worden. De reactie op houdingsverandering van liggen naar staan in de vorm van stijging van de plasma renine blijft hetzelfde, wanneer men deze betreft op de uitgangswaarde. In absolute zin neemt de reactieve stijging van de plasma renine op overeind komen met de leeftijd af, in relatieve zin blijft de reactie even groot.

De granulatie van de cellen van het juxta-glomerulaire apparaat is bij foetus, prematuur geboren en voldragen pasgeborenen lager dan bij volwassenen, echter wel in staat tot toename bij ziekte toestanden. Hoe jonger het organisme, des te lager is de granulatie van de cellen in het juxta-glomerulaire apparaat (Ljungquist en Wägermark 1966).

#### 5. Natriumuitscheiding bij kinderen.

Het is al langer bekend dat jonge zuigelingen minder goed in staat zijn om een natriumbelasting uit te scheiden. Acute toename van het natriumgehalte in de voeding leidt tot waterretentie en oedeemvorming. Onder fysiologische omstandigheden, dat wil zeggen tijdens borstvoeding, is de belasting met natrium zeer laag door het lage gehalte hiervan in de moedermelk. De zuigeling hoeft dan ook niet in staat te zijn om grotere hoeveelheden natrium uit te scheiden. Pas wanneer koemelk als basis voor de zuigelingenvoeding wordt gebruikt, wordt de natriumbelasting groot, met gevaar voor overbelasting van de capaciteit tot uitscheiding via de nier. In de zgn. humanised milks is het natriumgehalte weer omlaag gebracht, zodat de concentratie die in moedermelk benadert.

Aperia e.a. (1972) belastten pasgeborenen tot de leeftijd van 16 dagen met een orale hoeveel-

heid NaCl. Gelijktijdig werd de glomerulaire filtratiesnelheid bepaald met behulp van een inuline verdwijningscurve. De kinderen hadden een voor de leeftijd normale glomerulaire filtratiesnelheid. De natriuresis was zeer gering, ook wanneer deze werd gecorreleerd aan de glomerulaire filtratiesnelheid. De auteurs hadden ook in een eerdere studie aangetoond dat oudere kinderen met verlaagde glomerulaire filtratie van 20 - 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bij gelijke natriumbelasting een natriuresis van 6 - 10 meq/hr/1.73 m<sup>2</sup> vertoonden (Aperia e.a. 1971). De pasgeborenen, die eveneens een glomerulaire filtratiesnelheid van 20 - 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> hadden, scheidden niet meer dan 0.1 - 3 meq/hr/1.73 m<sup>2</sup> uit. Het vermogen tot natriuresis na belasting was dus buiten proportie tot de glomerulaire filtratie verlaagd.

Bij oudere kinderen vond Berg (1973) een natriumuitscheiding van  $16 \pm 1.8$  meq/1.73 m<sup>2</sup>/hr gemeten gedurende 6 uur na orale belasting met 80 meq Na/1.73 m<sup>2</sup>. De leeftijd van deze kinderen lag tussen 8 en 14 jaar.

Holl (1971) vond verminderd vermogen tot natriumuitscheiding bij jonge ratten, met toename van dit vermogen naarmate de rat ouder was.

#### d. Coarctatio aortae en de kindernier.

Over de invloed van een aangeboren coarctatio aortae op de nier tijdens de kinderleeftijd is nog niet veel bekend. Bekend is wel dat de bloeddruk, althans in de bovenste lichaamshelft, zeer hoog kan worden: waarden van meer dan 200 mm Hg bij een zuigeling met coarctatio zijn geen uitzondering. Ook is bekend dat de zuigeling met coarctatio vaak zeer ernstige decompensatio cordis kan vertonen met opvallend sterk lichaamsoedeem.

Aperia e.a. (1973) bepaalden de glomerulaire filtratiesnelheid en de renale bloeddoorstroming bij kinderen met coarctatio vóór en na operatie. De glomerulaire filtratie was in hun onderzoek bij de kinderen met coarctatio vóór operatie licht verhoogd, de renale bloeddoorstroming normaal, de filtratiefractie verhoogd. Na operatie was de filtratiefractie al spoedig normaal. Het vermogen om natrium uit te scheiden na orale belasting was voor operatie verminderd: de uitscheiding bedroeg 2 - 10 meq Na/hr/1.73 m<sup>2</sup> tegen 16 meq Na/hr/1.73 m<sup>2</sup> bij controle kinderen. De belasting werd uitgevoerd met 95 meq Na/1.73 m<sup>2</sup>.

Onderzoek naar de plasma renine activiteit bij kinderen met coarctatio is ondermeer verricht door Amsterdam e.a. (1969). Zij onderzochten een groep kinderen van 2 - 13 jaar. Strong e.a. (1970) onderzochten 15 kinderen en adolescenten tussen 4 en 14 jaar. Geen van deze beide onderzoekers vond overtuigende aanwijzingen voor verhoogde activiteit van het renine-angiotensine systeem. Het uitgevoerde onderzoek maakte een duidelijke conclusie niet goed mogelijk.

#### e. Vraagstelling.

De vraag doet zich voor of de aanwezigheid van een aangeboren coarctatio aortae het gedragspatroon van de nier bij het kind beïnvloedt. Uit het voorgaande is gebleken dat bij coarctatie de nier met lage of laag normale arteriële bloeddruk wordt doorstroomd. Dit kan aanleiding zijn tot verhoogde renine afgifte, en tot relatief verminderde fractionele terugresorptie van natrium bij belasting met natrium chloride oplossing. Deze fenomenen worden door verschillende onderzoekers ook vermeld met betrekking tot de nier van het normale jonge individu. Uit de kliniek is bekend dat vooral de zuigeling met coarctatio aortae neigt tot het ontwikkelen van hoge bloeddruk in de bovenste lichaamshelft en tot soms ernstige decompensatio cordis. In verband hiermee lijkt een onderzoek naar plasma renine concentratie, glomerulaire filtratiesnelheid, renale plasma doorstroming, en vermogen tot natriuresis bij belasting met natrium chloride



oplossing bij kinderen met coarctatie gewenst. Een dergelijk onderzoek zou kunnen aangeven of inderdaad de plasma renine concentratie bij het kind met coarctatie, in het bijzonder de zuigeling, verhoogd is en of de neiging tot verminderde natriuresis resp. de neiging tot natrium retentie bij deze kinderen versterkt is, met als resultaat een beter inzicht in de nierfunctie bij deze kinderen en een beter begrip voor de symptomen die in de klinische situatie worden gezien.

In de hierna volgende hoofdstukken volgt de beschrijving van een dergelijk onderzoek, met vermelding van en discussie omtrent de gevonden resultaten.

## II. PLASMA RENINE CONCENTRATIE.

### a. Algemene principes.

Renine is een enzym dat onder andere in de nier wordt afgescheiden, en dat in het circulerend bloed reageert met angiotensinogeen. Uit het angiotensinogeen wordt een decapeptide, angiotensine I vrijgemaakt. Dit angiotensine I wordt door het zgn. convertend enzyme omgezet in angiotensine II, een octapeptide, met sterke bloeddruk verhogende werking.

De plasma renine concentratie (PRC) werd bepaald bij zuigelingen en kinderen die met verschillende diagnosen in het kinderziekenhuis waren opgenomen. Allen hadden voor de leeftijd normale bloeddruk en normale nierfunctie. De bepaling werd gedaan in een bloedmonster, afgenomen tijdens een noodzakelijke venapunctie en tijdens de reconvalescentie. Deze groepen zuigelingen en kinderen vormen 'controle' groepen. Voorts werd de plasma renine concentratie bepaald bij zuigelingen en kinderen met coarctatio aortae in verschillende fasen van het ziektebeloop. Patiënten die met antihypertensieve medicijnen werden behandeld zijn niet in het onderzoek opgenomen. Wel zijn patiënten in het onderzoek opgenomen die onder behandeling met digoxine en/of met diuretische middelen waren. Het betreft behandeling met furosemide (Lasix) of met spironolactone (Aldactone). De waarden, verkregen bij de 'controle' groepen dienen als vergelijking met de waarden uit de groepen zuigelingen en kinderen met coarctatio.

### b. Methode.

In het onderzoek werden alle bloedmonsters per venapunctie afgenomen. Het bloed werd opgevangen in glaswerk of plastic en direct vermengd met droge heparine of heparine liquidum, zó dat de heparineconcentratie niet meer dan 20 E/ml bloed bedroeg. Het bloed werd vervolgens gecentrifugeerd en het plasma bevroren. Vervolgens werd het plasma in bevroren toestand naar het research laboratorium van het Zuiderziekenhuis vervoerd.

De bepaling van de PRC werd gedaan in het research laboratorium van de interne afdeling van het Zuiderziekenhuis, hoofd van het laboratorium: Dr. M. A. D. H. Schalekamp. Het te onderzoeken plasma wordt eerst voorbehandeld om de aanwezige angiotensinasen en het endogene renine substraat te inactiveren (Skinner 1967). Vervolgens wordt het plasma geïncubeerd met exogeen renine substraat van genefrectomeerde schapen. Het incubatie product, angiotensine I, werd aanvankelijk biologisch getest bij de rat; het effect op de bloeddruk werd vergeleken met dat van een standaard oplossing (val-5 angiotensine II, Hypertensine CIBA). De uitkomst wordt opgegeven in ngr/ml/uur: aantal ngr angiotensine I dat per ml plasma gedurende 1 uur incubatie gevormd wordt. Later werd het angiotensine I radioimmunologisch gemeten met een antiserum tegen isoleu-5 angiotensine I. Bij de radioimmunoassay werd isoleu-5 angiotensine I ook als standaard gebruikt bij de rat. De bloeddrukverhogende effecten bij de rat van equimolaire hoeveelheden angiotensine I en II zijn gelijk. Wanneer rekening wordt gehouden met onzuiverheden in de gebruikte standaarden blijken radioimmunoassay en bioassay dezelfde uitkomsten te geven (Schalekamp e.a. 1973).

### c. Patiënten.

Alle bloedmonsters werden afgenomen tijdens liggende houding van de patiënt. De zuigelingen werden uiteraard liggend onderzocht. De oudere kinderen werden 's ochtens om 8 à 9 uur onderzocht, nadat zij de nacht liggend hadden doorgebracht en nog niet waren opgestaan.

De voeding van de zuigelingen bestond uit Almiron, een voeding die in samenstelling te vergelijken is met moedermelk. Het natriumgehalte is 15 mg per 100 ml voeding, de dagelijkse intake 150 - 180 ml voeding per kg per dag, ofwel 22 - 25 mg Na per kg per dag. Tijdens ernstige decompensatie werd minder voeding gegeven, een enkele maal uitsluitend hypertone glucose oplossing intraveneus. De oudere kinderen kregen gemengde voeding zoals op de ziekenhuisafdeling wordt gegeven. Deze is betrekkelijk natriumarm en de dagelijkse opname mag op ten hoogste 3 gram per dag geschat worden.

De bloeddruk bij zuigelingen, altijd moeilijk te meten, werd zo nauwkeurig mogelijk gemeten met een bloeddrukmanchet voor zuigelingen en in de meeste gevallen met behulp van de 'flush' methode. Hierbij wordt eerst de arm omhoog geheven en door massage in craniale richting in zekere mate bloedleeg gemaakt. Daarna wordt de manchet aangelegd en opgeblazen tot de meter een druk aanwijst die hoger is dan de verwachte systolische druk. De arteriële toevoer is dan zeker afgesloten, de arm ziet bleek. Vervolgens laat men de arm zakken en laat men de manchet langzaam leeglopen. Op het moment dat de systolische druk wordt bereikt stroomt weer bloed in het arteriële en capillaire vaatbed: de arm wordt rood. Dit effect wordt versterkt door het vaatverwijdende effect van de kortdurende ischaemie. Met deze methode kan men alleen de systolische bloeddruk meten. Bij sommige zuigelingen gelukte het om de bloeddruk met de auscultatoire methode te meten. Bij alle oudere kinderen werd de bloeddruk gemeten met de auscultatoire methode en een bij de grootte van de arm passende manchet. Voor de meting van de bloeddruk in het bovenbeen werd dezelfde methode gevolgd als voor de meting in de arm.

In de tabellen is de bloeddruk als volgt opgegeven:

bloeddruk in de arm, flush methode: alleen systolisch: syst / —

auscultatie: systolisch & diastolisch: syst / diast

bloeddruk in het been, flush en auscultatie: alleen systolisch: syst

bloeddruk niet te meten: ?

De volgende patiënten werden onderzocht:

- a. 13 'controle' zuigelingen bij wie geen coarctatie bestond.  
Deze hadden een voor de leeftijd normale bloeddruk. Bij twee van hen bestond urineweginfectie (001 en 011), bij beiden was de 24 uurs creatinine clearance en de uitscheiding van contrast bij intraveneuze pyelografie normaal, zodat men een normale nierfunctie mag veronderstellen. De anderen leden aan dystrofie, hetgeen onderzoek naar de nierfunctie noodzakelijk maakte. De uitkomsten van het nierfunctie-onderzoek waren echter normaal, en de dystrofie bleek op andere aandoeningen te berusten. Bij hen werden 14 PRC bepalingen gedaan. Zie tabel 1.
- b. 9 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar. De kinderen waren opgenomen voor nader onderzoek in verband met urineweginfectie, haematurie of gastroenteritis. Geen van hen had coarctatie. Allen hadden normale bloeddruk en normale nierfunctie. Bij beide kinderen met haematurie werden geen afwijkingen gevonden bij urologisch onderzoek. In weefsel, verkregen door percutane nierbiopsie, werd bij één (024) een normaal beeld gezien, bij de ander (025) geringe endocapillaire afwijkingen. Voor gegevens zie tabel 2.
- c. 14 zuigelingen met coarctatie. In totaal werden 31 bepalingen gedaan. De nrs. 030, 036,

038, 034, 041, 043 werden eenmaal onderzocht, de nrs. 031, 032, 040, 039 en 042 twee maal, nr. 037 drie maal, nr. 033 vijf maal en nr. 035 zeven maal. De bepalingen werden verricht tijdens verschillende ziekte-toestanden en daardoor tijdens verschillende therapeutische regimes, echter steeds vóór operatie.

De volgende onderverdeling kan worden gemaakt:

- c<sub>1</sub> 8 zuigelingen met decompensatio cordis. Als symptomen hiervoor gelden: lichaams- en long-oedeem, vergrote lever, dyspnoe, grauwcyanotische kleur en slechte circulatie. Behandeling bestaat uit vochtbeperking, toediening van extra zuurstof in de inademingslucht, toediening van Lasix en digoxine. De bepalingen van de PRC bij deze zuigelingen (totaal 8 bepalingen) werden gedaan terwijl zij kortere (enkele uren) of langere (enkele dagen – enkele weken) tijd op deze wijze waren behandeld. Nr. 030 en nr. 034 overleden. Bij nr. 030 werd de diagnose coarctatie door de bevindingen bij obductie bevestigd. Bij nr. 034 werd geen toestemming voor obductie verkregen. Bij nr. 032 werd de diagnose coarctatie bevestigd door angiocardiografie, bij nrs. 031, 033, 035, 036 en 037 door angiocardiografie en operatie. Alleen bij nr. 034 berust de diagnose uitsluitend op klinische, electrocardiografische, fonocardiografische en radiologische bevindingen. Voor gegevens van groep c<sub>1</sub>, zie tabel 3.1.
- c<sub>2</sub> 3 zuigelingen met coarctatie waarbij de aanvankelijk bestaande decompensatie met succes was bestreden. De behandeling bestond nog steeds uit vochtbeperking, Lasix en digoxine. De bovengenoemde symptomen van decompensatie waren echter verdwenen. Nr. 037 en nr. 035 zijn reeds in tabel 3.1. vermeld. Nr. 038 overleed en bij haar werd de diagnose door de bevindingen bij obductie bevestigd. In totaal werden 6 bepalingen gedaan. Voor gegevens van groep c<sub>2</sub>, zie tabel 3.2.
- c<sub>3</sub> 4 zuigelingen in een toestand van compensatie, waarbij de PRC werd bepaald (totaal 7 bepalingen) tijdens behandeling als boven beschreven, echter in plaats van Lasix werd Aldactone (spironolacton, een aldosteron-antagonist) gegeven. Nrs. 032 en 033 zijn reeds in tabel 3.1. vermeld, nr. 035 tevens in tabel 3.2. Nr. 039 was reeds elders behandeld wegens decompensatie en de behandeling werd door ons voortgezet op de boven beschreven wijze, nl. met digoxine, vochtbeperking en Aldactone. Bij hem werd de diagnose coarctatie bevestigd door angiocardiografie en operatie. Voor gegevens van groep c<sub>3</sub>, zie tabel 3.3.
- c<sub>4</sub> 7 zuigelingen waarbij wegens verbetering van de klinische toestand de toediening van een diureticum gestopt was. Ook vochtbeperking was niet meer nodig. Zij waren in een toestand van compensatie. Wel gebruikten zij allen tijdens de bepalingen van de PRC (totaal 10 bepalingen) nog digoxine. Nrs. 031, 035 en 033 zijn reeds in vorige tabellen vermeld. Bij nr. 043 berust de diagnose coarctatie op klinische en cardiologische bevindingen, bij haar is nog geen angiocardiografie verricht. Hetzelfde geldt voor nr. 041. Bij haar bestond waarschijnlijk aanvankelijk ook een ventrikel septum defect, dat nu gesloten lijkt. Bij nr. 040 werd de diagnose coarctatie eerst door angiocardiografie bevestigd, waarbij ook een open ductus Botalli zichtbaar werd. Later volgde operatie. Nr. 042 werd aanvankelijk met succes geopereerd, maar overleed later elders. Bij postmortaal onderzoek werd een ventrikel septum defect en een hypoplastische aorta gevonden. Voor gegevens, zie tabel 3.4.
- d. 10 kinderen, ouder dan 1 jaar, met coarctatie. Bij deze kinderen bestond geen decompensatie, zij waren allen in stabiele toestand. Zij kregen geen medicatie. Allen werden later met succes geopereerd. Voor gegevens, zie tabel 4.
- e. 6 kinderen waarbij de PRC opnieuw werd bepaald na operatie wegens coarctatie. Allen waren ouder dan 1 jaar op het ogenblik van onderzoek. Zij waren noch vóór noch na operatie gedecompenseerd, zij kregen geen medicijnen. Deze 6 kinderen zijn in tabel 5 vermeld.

#### d. Resultaten.

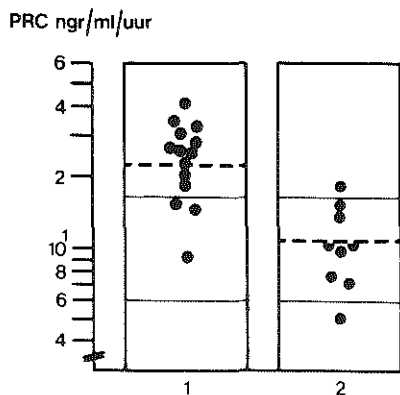
Allereerst zijn de waarden, verkregen in de verschillende groepen, met elkaar vergeleken. Het betreft hier vergelijking tussen verschillende steekproeven. Daar bleek dat binnen de verschillende groepen soms grote spreiding bestond, is in die gevallen de verdelingsvrije toets van Wilcoxon gebruikt. De volgende groepen zijn vergeleken:

- controle zuigelingen en controle kinderen ouder dan 1 jaar.
- controle zuigelingen en zuigelingen met coarctatie; zuigelingen met coarctatie in verschillende ziekte toestanden.
- controle kinderen ouder dan 1 jaar en kinderen met coarctatie ouder dan 1 jaar.
- kinderen vóór en na operatie.

Tevens is de verdelingsvrije toets gebruikt voor de paarsgewijze uitkomsten van de PRC bepalingen bij kinderen vóór en na operatie.

##### 1. PRC in de controle groep.

In figuur 1 zijn de waarden uit de groepen controle zuigelingen en controle kinderen aangegeven. Het normale gebied voor volwassenen, 6 - 16 ngr/ml/uur is aangegeven. Ook zijn de gemiddelden aangegeven: 24.2 ngr/ml/uur voor zuigelingen, 10.6 ngr/ml/uur voor kinderen ouder dan 1 jaar. Er is een significant verschil tussen beide groepen,  $P < 0.01$ . Bij de zuigelingen is de PRC significant hoger dan bij de kinderen ouder dan 1 jaar. Deze laatsten hebben een PRC die in dezelfde marge valt als de volwassenen.



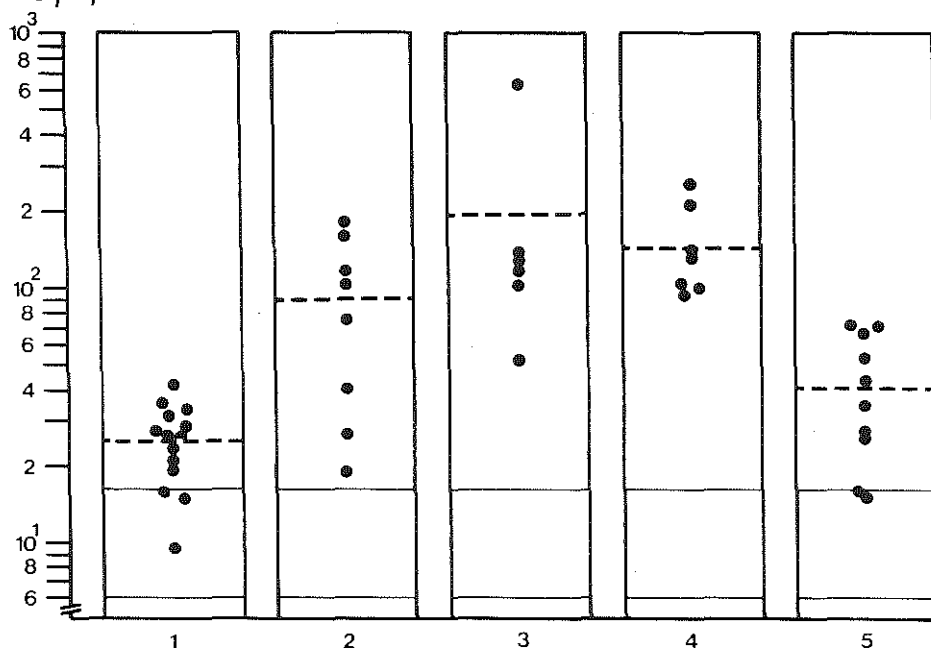
Figuur 1. PRC bij 'controle' zuigelingen (kolom 1, gemiddelde waarde 24.2 ngr/ml/uur) en 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2, gemiddelde waarde 10.6 ngr/ml/uur). Significant verschil,  $P < 0.01$ .

## 2. PRC bij zuigelingen met coarctatie.

Bij 15 zuigelingen werden PRC bepalingen gedaan tijdens verschillende fasen van het ziektebeloop, dientengevolge tijdens verschillende therapeutische regimes en onder verschillende haemodynamische verhoudingen. In figuur 2 is een overzicht gegeven van de bevindingen. Opnieuw is het normale gebied voor volwassenen aangegeven en de gemiddelden voor elke groep afzonderlijk. In de eerste kolom zijn de controle zuigelingen ter vergelijking geplaatst, de gemiddelde waarde is 24.2 ngr/ml/uur. In de tweede kolom zijn de waarden geplaatst van zuigelingen met coarctatie, tijdens decompensatio cordis en tijdens behandeling met Lasix en digoxine. De gemiddelde waarde is 91.1 ngr/ml/uur. De leeftijd van de patiënten lag tussen 5 dagen en 5 weken. In de derde kolom en vierde kolom zijn de waarden geplaatst die werden gevonden bij zuigelingen in gecompenseerde toestand, tijdens behandeling met digoxine en respectievelijk Lasix en Aldactone. De gemiddelden voor de beide groepen zijn 197.2 ngr/ml/uur, en 149.0 ngr/ml/uur. De leeftijd van deze beide groepen ligt tussen 4 en 10 weken, respectievelijk Lasix en Aldactone. De gemiddelden voor de beide groepen zijn 197.2 werden gevonden bij zuigelingen in gecompenseerde toestand, tijdens digoxine toediening. De toediening van diuretica was bij hen gestaakt. De leeftijd lag tussen 4 weken en 11½ maand. De gemiddelde waarde is 42.1 ngr/ml/uur.

Ons inziens was een onderlinge vergelijking tussen de groep controle zuigelingen en de groep

PRC ngr/ml/uur

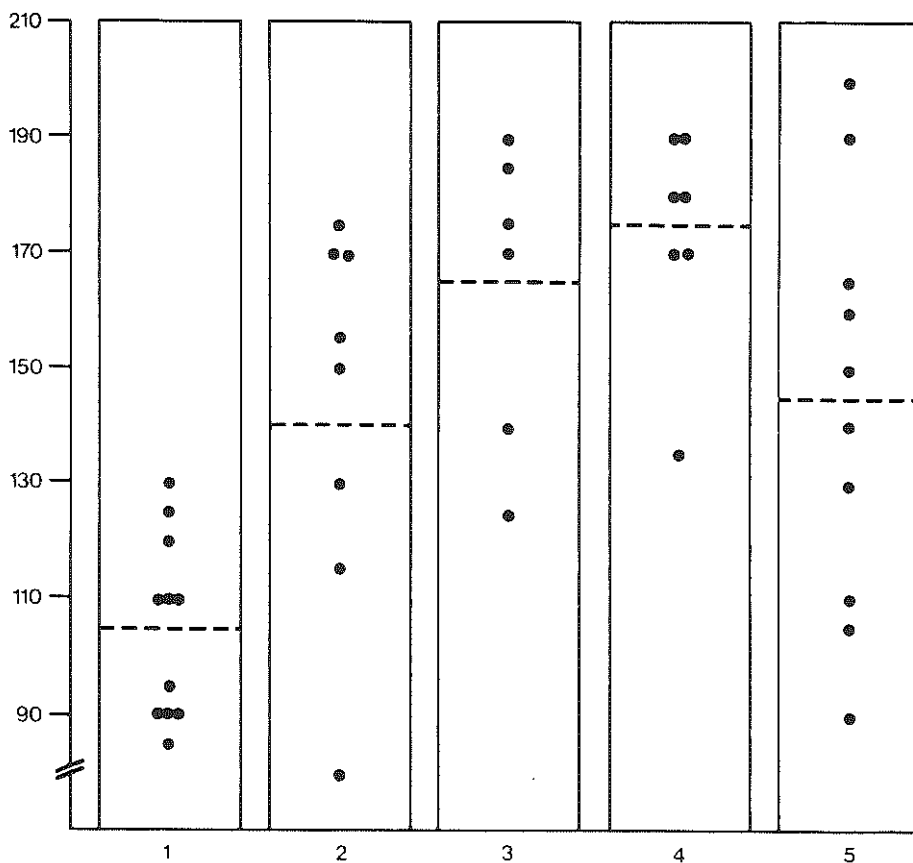


Figuur 2. PRC bij 'controle' zuigelingen (kolom 1, gemiddelde waarde 24.2 ngr/ml/uur), bij zuigelingen met coarctatie tijdens decompensatie en behandeling met Lasix en digoxine (kolom 2, gemiddelde waarde 91.1 ngr/ml/uur), bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie en behandeling met Lasix en digoxine (kolom 3, gemiddelde waarde 197.2 ngr/ml/uur), bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie en behandeling met Aldactone en digoxine (kolom 4, gemiddelde waarde 149.0 ngr/ml/uur), bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie en behandeling met uitsluitend digoxine (kolom 5, gemiddelde waarde 37.5 ngr/ml/uur).

zuigelingen met coarctie in gecompenseerde toestand tijdens digoxine behandeling toelaatbaar (figuur 2, respectievelijk kolom 1 en 5). Hierbij bleek een significant hogere PRC te bestaan in de groep zuigelingen met coarctatie:  $P < 0.05$ .

In figuur 2a zijn de waarden voor de systolische bloeddruk aan de arm aangegeven. Dezelfde indeling in kolommen is gevolgd als in figuur 2. Achtereenvolgens zijn aangegeven de waarden voor de systolische bloeddruk aan de arm bij controle zuigelingen (kolom 1), bij zuigelingen met coarctatie tijdens decompensatie, digoxine en Lasix behandeling (kolom 2), bij zuigelingen met coarctatie in gecompenseerde toestand tijdens behandeling met digoxine en Lasix (kolom 3), bij zuigelingen met coarctatie in gecompenseerde toestand tijdens behandeling met digoxine en Aldactone (kolom 4) en bij zuigelingen met coarctatie tijdens behandeling met digoxine alleen, in gecompenseerde toestand. De gemiddelde waarden voor de bloeddruk per groep zijn eveneens in de figuur aangegeven. Het blijkt dat met de gemiddelde toeneming van de PRC ook de gemiddelde systolische bloeddruk in de arm stijgt.

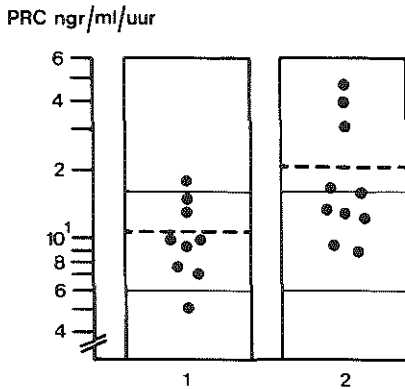
#### BLOEDDRUK mm Hg



Figuur 2a. Systolische bloeddruk in de arm bij verschillende groepen zuigelingen met coarctatie in verschillende ziekte toestand, respectievelijk tijdens verschillende wijzen van behandeling. Voor de indeling zie het onderschrift bij figuur 2. De gemiddelde waarde voor de systolische bloeddruk in de arm is in kolom 1 105 mm Hg, in kolom 2 140 mm Hg, in kolom 3 165 mm Hg, in kolom 4 175 mm Hg en in kolom 5 145 mm Hg.

### 3. PRC bij kinderen met coarctatio ouder dan 1 jaar.

De PRC waarden die werden gevonden bij de controle kinderen en de kinderen met coarctatie zijn in figuur 3 uitgezet. De normale variatiebreedte voor volwassenen is in de figuur aangegeven. Het gemiddelde in de groep controle kinderen is 10.6 ngr/ml/uur, in de groep kinderen met coarctatie 20.9 ngr/ml/uur. Er is een significant verschil tussen beide groepen:  $P < 0.05$ .



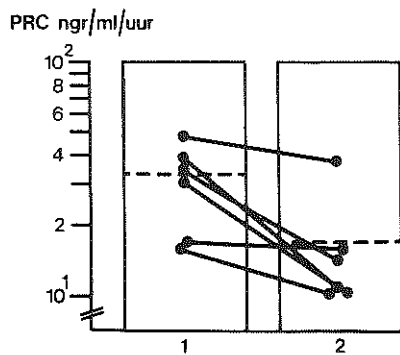
Figuur 3. PRC bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 1, gemiddelde waarde 10.6 ngr/ml/uur) en bij kinderen met coarctatie (kolom 2, gemiddelde waarde 20.9 ngr/uur). Significant verschil,  $P < 0.05$ .

### 4. Het effect van operatieve correctie op de PRC.

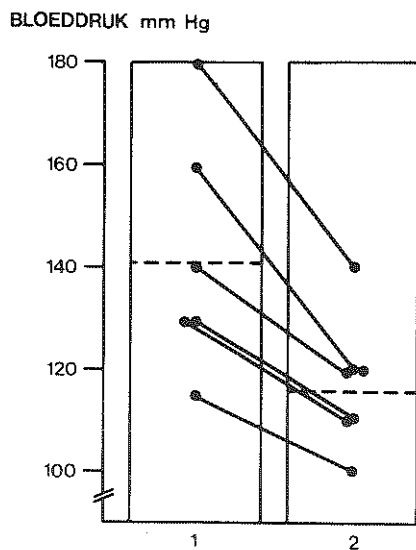
Bij 6 kinderen werd enkele maanden na de operatie opnieuw onderzoek verricht. Bij allen was een daling van de PRC te zien, hoewel niet bij allen in even grote mate. In deze groep van 6 was de gemiddelde waarde vóór operatie 31.0 ngr/ml/uur, na operatie 16.9 ngr/ml/uur. Hier werd de verdelingsvrije toets voor gepaarde resultaten toegepast. Er bleek een significante daling te bestaan:  $P < 0.05$ . Deze bevindingen zijn afgebeeld in figuur 4. Het blijkt dat de gemiddelde PRC na operatie vrijwel in de normale variatiebreedte bij volwassenen en oudere kinderen valt.

In figuur 4a zijn de uitkomsten van de meting van de systolische bloeddruk in de arm vóór en na de operatie aangegeven. In alle gevallen trad een daling van de bloeddruk in de arm op. Gezien het feit dat noch vóór, noch na operatie bij deze kinderen antihypertensieve behandeling werd gegeven en zij in goede stabiele haemodynamische toestand waren mogen we aannemen dat deze bloeddrukdaling gevolg van de operatieve correctie is. De gelijktijdige daling van de PRC maakt een daling van de bloeddruk door vermindering van de activiteit van het renine-angiotensine systeem waarschijnlijk.





Figuur 4. PRC bij kinderen met coarctatie vóór (kolom 1, gemiddelde waarde 31.0 ngr/ml/uur) en na (kolom 2, gemiddelde waarde 16.9 ngr/ml/uur) operatie. Significant verschil,  $P < 0.05$ .



Figuur 4a. Systolische bloeddruk in de arm bij kinderen met coarctatie vóór (kolom 1, gemiddelde waarde 140 mm Hg) en na (kolom 2, gemiddelde waarde 115 mm Hg) operatieve correctie van de coarctatie.

### III. GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEID, EFFECTIEVE RENALE PLASMA DOORSTROMING EN FILTRATIEFRACTIE.

#### a. Algemene principes.

In het algemeen wordt de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bij kinderen gemeten met behulp van de endogene creatinine clearance. Deze wordt dan over 24 uur verricht. De lange verzamelperiode dient om onnauwkeurigheden bij het verzamelen van de urine op te vangen; ook houdt men rekening met het 24 uren ritme in de creatinine uitscheiding. De methode is op zijn best bruikbaar als screening methode, daar bij jonge kinderen betrouwbare lediging van de blaas niet mogelijk is. Betere uitkomsten krijgt men wanneer de urine door middel van een blaascatheter wordt verzameld, hoewel ook dan nog de dode ruimte in de urinewegen aanleiding kan geven tot verschil in uitkomst. Men zal bij verzameling met blaascatheter de voorkeur geven aan een clearance van ten hoogste 1-2 uur. De endogene creatinine clearance is echter voor een korte clearance periode minder bruikbaar en men gebruikt dan ook liever inuline, of een radioactief gemerkte stof zoals jodium thalamaat of chroom EDTA. Vergelijking van de inuline clearance ten opzichte van de jodium 125 thalamaat clearance bij volwassenen heeft goede correlatie tussen beide methoden aangetoond (Anderson e.a. 1968). Evenzo kan de effectieve renale plasmadoorstroming (ERPF) worden gemeten met jodium 131 hippuraan (ortho-jodo-hippuurzuur), een methode die goede overeenkomst heeft met de bepaling door de clearance van para amino hippuursuur (PAH) (Ram e.a. 1967). De inuline- en PAH clearance is vooral voor het chemisch laboratorium een bewerkelijke methode, en alleen dan voldoende betrouwbaar wanneer men in het laboratorium veel ervaring hiermee heeft opgedaan. Clearance onderzoek met gelabelde stoffen heeft dan ook in toenemende mate toepassing gevonden. Hierbij wordt een plasmaspiegel opgebouwd door een eenmalige injectie gevolgd door een constant infuus. Na een equilibratie periode verzamelt men urine gedurende enkele perioden, met afname van een bloedmonster halverwege elke verzamelperiode. Uit de bevindingen kan men de clearance berekenen: met de bekende formule  $\frac{UV}{P}$  waarbij diurese, concentratie in plasma en urine gebruikt worden voor de berekening.

De eenvoudigste methode voor klinisch gebruik is tegenwoordig de 'single injection' techniek: na een eenmalige injectie wordt uit een plasma-verdwijningscurve de clearance voor de desbetreffende stof berekend. Dit geeft voor de kliniek voldoende betrouwbare uitkomsten voor de bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasma doorstroming (Vögeli e.a. 1971). Wij gebruiken deze techniek tegenwoordig dan ook bij het klinisch onderzoek van patiënten. Voor de hier beschreven onderzoeken hebben wij de voorkeur gegeven aan onderzoek in de vorm van een clearance met verzamelen van urine. Dit gebeurde terwille van grotere nauwkeurigheid en tevens in verband met het feit dat tegelijkertijd de natrium uitscheiding in de urine werd bepaald.

#### b. Methode.

Minstens 24 uur voor het onderzoek naar GFR en ERPF werd aan het kind jodium toegediend om de schildklier te blokkeren. Dit werd gegeven in de vorm van solutio Lugoli: zuigelingen 2 à 3 maal daags 1 gtt, kleuters 2 maal daags 2 gtt, grotere kinderen 3 maal daags 2 gtt per os. De middag na de proef werd nog een dosis gegeven, daarna werd de toediening gestaakt. Om goede diurese te krijgen werd aan het kind de avond voor de proef extra water of limonade gegeven, in een hoeveelheid van 20 ml/kg lichaamsgewicht, op te drinken tussen 19.00 en 23.00 uur. De ochtend van de proef werd nog eens 10 ml/kg lichaamsgewicht gegeven in het uur voorafgaand aan het begin van het onderzoek, meestal tussen 7.00 en 8.00 uur. Tijdens het onderzoek werd vrij drinken en eten toegestaan. De kinderen ontbeten normaal voor het onderzoek. De

kinderen lagen tijdens het onderzoek. Zij waren na de voorgaande nacht niet opgestaan en liggend naar de onderzoekkamer gebracht.

De proef zelf begon met het aanleggen van een blaascatheter. Dit werd als een steriele ingreep verricht. De blaas werd zo goed mogelijk gelegeerd. Intussen werd een intraveneus infuus aangelegd met 5% glucose, aangesloten op een infuuspomp (Sigma motor) die 2 ml/kg lichaamsgewicht/ uur liep. Na het afnemen van een bloedmonster per venapunctie werd de 'priming dosis' van jodium 125 thalamaat en jodium 131 hippuraan \*) direct na elkaar ingespoten en onmiddellijk daarna werd het infuus aangesloten op de onderhoudsdosering die in 5% glucose was opgelost. Deze oplossing liep eveneens met behulp van de infuuspomp 2 ml/kg lichaamsgewicht/ uur. Voor dosering van de 'priming dosis' en onderhoudsdosis zie tabel 6. Uit deze tabel blijkt de stralingsdosis, toegediend met de gebruikte dosering thalamaat en hippuraan voor de verschillende groepen, die naar lichaamsgewicht zijn verdeeld. Een beschouwing over de stralingsdoses die met deze en dergelijke onderzoeken aan kinderen worden toegediend wordt gegeven door de groep medewerkers van Edelmann (Silkals e.a. 1973). Zij passen in hun onderzoeken de 'single injection' techniek toe. Door hen werd de blaas slechts met tussenpozen gelegeerd, nl. van 20 of 90 minuten, terwijl deze door ons voortdurend per catheter werd gedraineerd. Uit hun gegevens blijkt dat opzameling van urine in de blaas een sterke invloed heeft op de stralingsdosis: bij toediening van 5.2  $\mu\text{C}$  met I125 thalamaat aan een kind van 10 kilo bedroeg de dosis voor de ovaria 0.01 millirad bij blaaslediging om de 20 minuten, tegen 0.09 millirad bij blaaslediging om de 90 minuten. De stralingsdosis voor de testikels moet lager worden geacht dan die voor de ovaria, door de grotere afstand van de blaas. De totale lichaamsdosis in het genoemde geval bedroeg 0.02 millirad uit 5.2  $\mu\text{C}$  I 125 thalamaat en 0.11 millirad uit 10.4  $\mu\text{C}$  I 131 hippuraan, totaal 0.13 millirad, wanneer de blaas 3 uur lang niet zou worden gelegeerd. In onze proefopstelling is de stralingsdosis lager, doordat de blaas voortdurend gelegeerd werd. De getallen zijn in tabel 6 opgenomen. Bij goede blaasdrainage en goede hydratietoestand van de onderzochte persoon, gecombineerd met goede nierfunctie, is de stralingsdosis vele malen lager dan die van een Röntgenonderzoek van de nieren en urinewegen.

Na een equilibratieperiode van drie kwartier bepaalden wij enkele malen achtereenvolgende de clearance. Bij 26 kinderen werd gedurende tweemaal een half uur urine verzameld, terwijl halverwege de verzamelperiode een bloedmonster werd afgenomen. Bij drie kinderen bedroegen de verzamelperiodes twintig minuten, bij twee zuigelingen kon slechts één periode van 50 minuten, respectievelijk 24 minuten worden verzameld. In de bloedmonsters werden de volgende bepalingen gedaan:

*In de monsters vóór de proef:*

PRC, Hb, haematocrit, natrium, kalium, osmolaliteit, totaal eiwit.

*In de monsters tijdens de proef:*

Hb, haematocrit, natrium, kalium, osmolaliteit, totaal eiwit, jodium thalamaat en jodium hippuraan.

*In de urine tijdens de proef:*

volume, jodium thalamaat en jodium hippuraan, osmolaliteit, natrium, kalium en ureum.

---

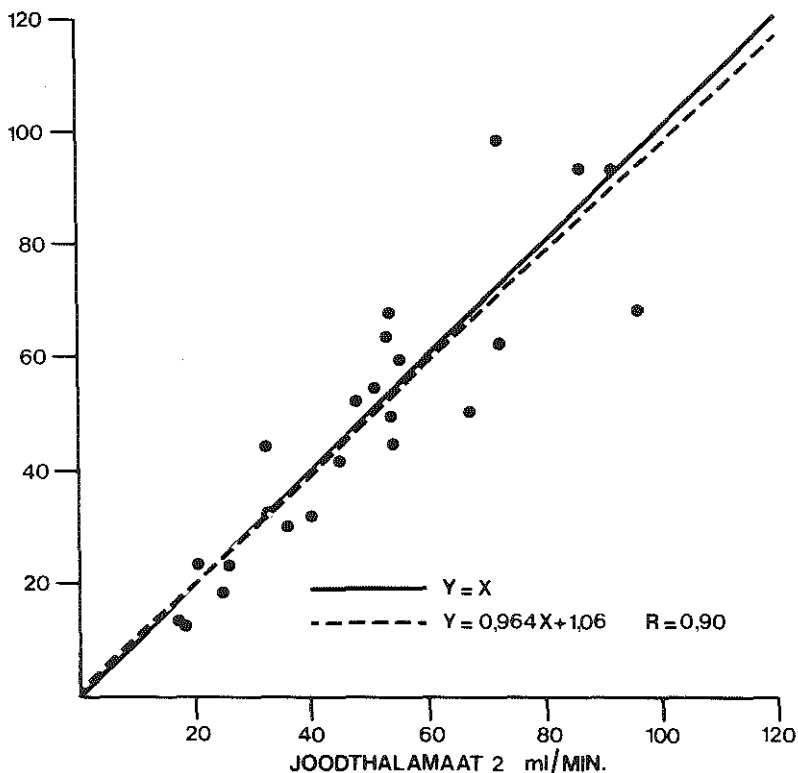
\*) I 125 jood thalamaat en I 131 hippuraan worden in de tekst vermeld als jodium thalamaat resp. hippuraan, kortweg: thalamaat en hippuraan.

Osmolaliteit werd bepaald met de vriespuntsdalingmethode in de osmometer, model 6131 LAS. Natrium en kalium werden met de Beckman vlamfotometer bepaald, model 105. Ureum werd bepaald met de Berthelot methode volgens A. Kaplan. Haemoglobine werd bepaald met de haemoglobine cyanide methode, haematocrit in de micro-capillaire centrifuge, internationaal model MB. De bepaling van het totale plasma eiwitgehalte gebeurde met de biureet methode.

De tellingen van jodium 125 thalamaat en jodium 131 hippuraan gebeurden tegelijkertijd in de gammaspectrofotometer, met twee verschillende kanalen. De oplossingen thalamaat en hippuraan werden tevoren op bacteriologische zuiverheid gecontroleerd. Na het beëindigen van de laatste clearance periode werd het infuus verwijderd.

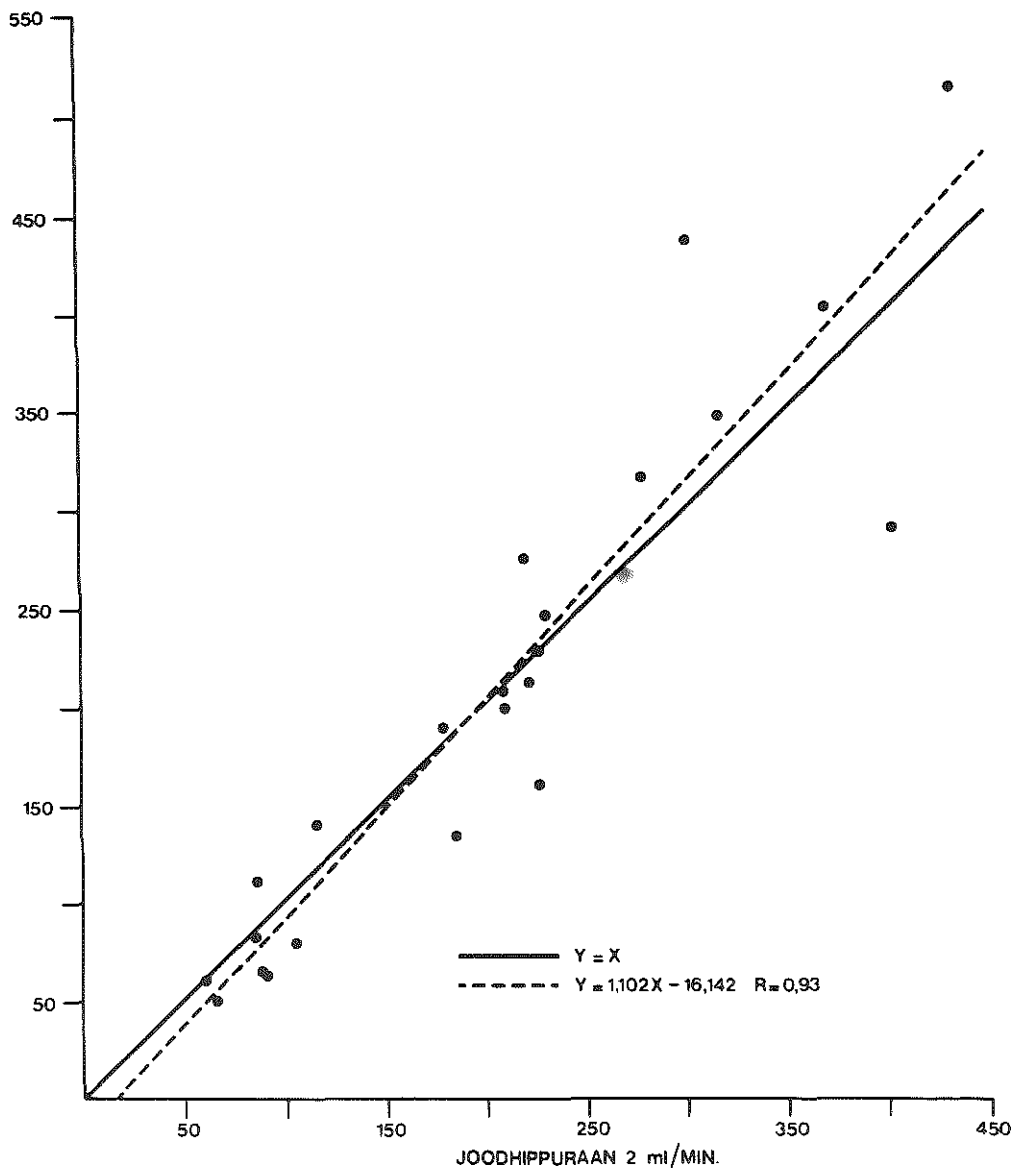
Voor 26 patiënten, bij wie twee clearance bepalingen van elk 30 minuten waren verricht, zijn in figuur 5 en 6 de waarden uit de eerste clearance periode uitgezet tegen die van de tweede periode, respectievelijk voor thalamaat en hippuraan. De correlatiecoëfficiënt voor de thalamaat

#### JOODTHALAMAAT 1 ml/MIN.



Figuur 5. Verband tussen de clearance van I125 joodthalamaat tijdens de eerste (joodthalamaat 1) en tweede (joodthalamaat 2) periode. De clearance is aangegeven in ml/minuut.  $R=0,90$ .

JOODHIPPURAAN 1 ml/MIN.



Figuur 6. Verband tussen de clearance van I131 joodhippuraan tijdens de eerste (joodhippuraan 1) en tweede (joodhippuraan 2) clearance periode. De clearance is aangegeven in ml/minuut.  $R=0.93$ .

clearances is 0.90, voor de hippuraan clearances 0.93. Gezien deze goede correlatie leek het toelaatbaar om voor de verdere berekeningen en vergelijkingen telkens het gemiddelde van twee opeenvolgende clearance bepalingen te nemen. De gemiddelde waarde uit twee clearance periodes werd vervolgens gecorrigeerd voor volwassen lichaamsoppervlak van  $1.73 \text{ m}^2$ . Voor de

berekening van het lichaamsoppervlak van de patiënt uit zijn lengte en gewicht werd gebruik gemaakt van het nomogram naar DuBois en DuBois, overgenomen uit Nelson's Textbook of Pediatrics, 6th edition, fig. 440, blz. 1516. Uit de waarden voor GFR en ERPF werd de filtratiefraction (FF) berekend:

$$FF = \frac{GFR}{ERPF}$$

### c. Patiënten.

In totaal werden 31 bepalingen op deze wijze verricht bij 25 kinderen. De volgende groepen maken deel uit van dit totale aantal:

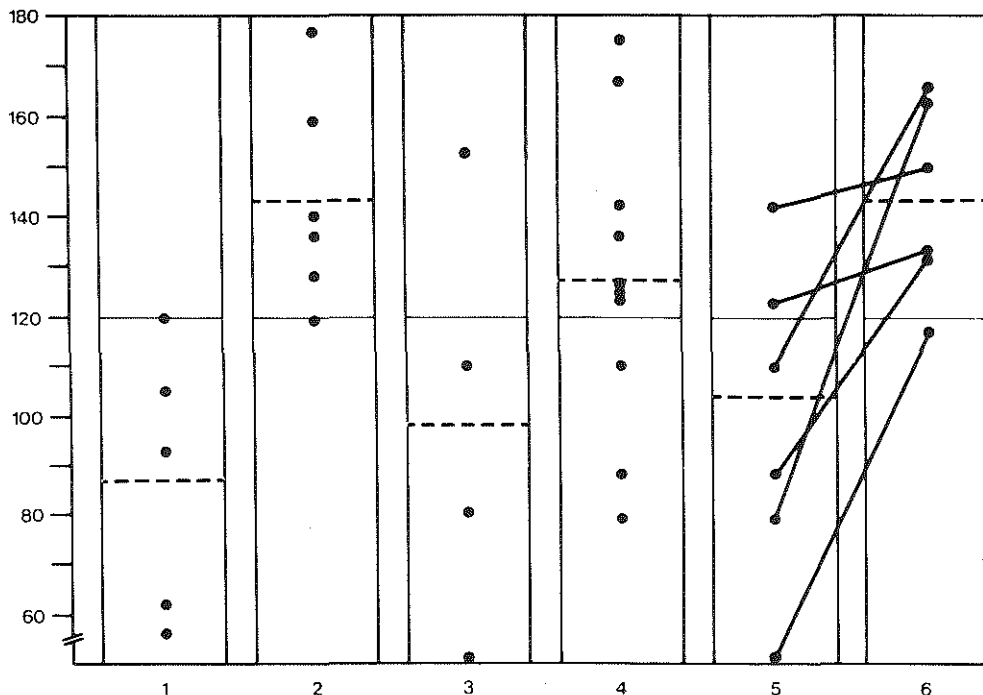
- a. vijf 'controle' zuigelingen. Deze zijn al eerder in tabel 1 voorgekomen. Voor de gegevens met betrekking tot de GFR, ERPF en FF, zie tabel 7.
  - b. zes 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar. Bij hen werd de PRC bepaald direct vóór de bepaling van GFR en ERPF. Voor gegevens zie tabel 8.
  - c. vier zuigelingen met coarctatio aortae. Deze vier zuigelingen waren in goede toestand, zonder decompensatio cordis en zonder diuretische behandeling, nrs. 040 en 033 kregen nog digoxine behandeling, nrs. 037 en 044 waren zonder enige medicamenteuse behandeling. Zie tabel 9.
  - d. tien kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatio aortae. Bij hen werd, evenals in de groep 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar, een PRC bepaling gedaan in bloed dat direct vóór de GFR en ERPF bepalingen werd afgenomen. Deze groep is geheel dezelfde als vermeld in tabel 4. Voor de gegevens, zie tabel 10.
  - e. zes kinderen bij wie zowel vóór als na operatieve correctie van de coarctatie onderzoek naar GFR en ERPF werd verricht. De gegevens zijn in tabel 11 vermeld.
- Geen van de patiënten leed aan decompensatio cordis tijdens het onderzoek.

### d. Resultaten.

#### 1. GFR.

In figuur 7 zijn de uitkomsten van de GFR bepalingen bij de verschillende groepen bijeengezet. Als normale waarde is 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> aangegeven. In kolom 1 en 2 zijn de uitkomsten van de groep 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen geplaatst. De gemiddelde waarde bij de zuigelingen bedraagt 87.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, bij de kinderen ouder dan 1 jaar 143.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Vervolgens zijn in kolom 3 en 4 de uitkomsten bij zuigelingen met coarctatie en kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie geplaatst. De spreiding in de kleine groep zuigelingen is groot, de gemiddelde waarde is 98.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Bij de kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie is de gemiddelde waarde voor GFR 127.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Tenslotte is in de vijfde en zesde kolom het gedrag van de GFR vóór en na operatie aangegeven. In de prae-operatieve groep was een gemiddelde waarde voor GFR van 104.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, in de postoperatieve groep 143.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

GFR ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

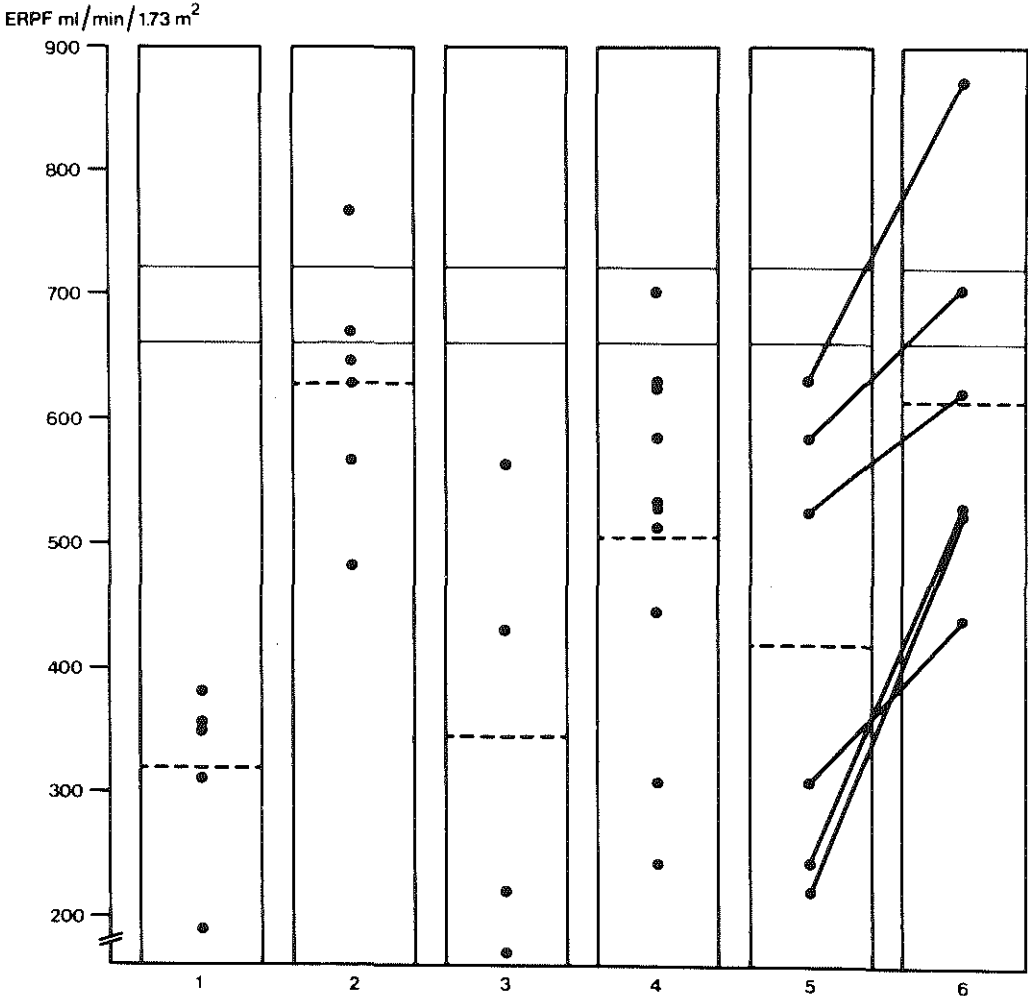


Figuur 7. GFR bij 'controle' zuigelingen (kolom 1, gemiddelde waarde 87.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2, gemiddelde waarde 143.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij zuigelingen met coarctatie (kolom 3, gemiddelde waarde 98.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie (kolom 4, gemiddelde waarde 127.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en bij kinderen met coarctatie vóór operatie (kolom 5, gemiddelde waarde 104.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en na operatie (kolom 6, gemiddelde waarde 143.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Significant verschil tussen de groep in kolom 1 en de groep in kolom 2:  $P < 0.01$ . Significante stijging na operatie:  $P < 0.05$ .

Bij vergelijking tussen verschillende groepen bleek een significant verschil te bestaan tussen GFR bij 'controle' zuigelingen (kolom 1) en bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2):  $P < 0.01$ . Tussen de groepen zuigelingen met en zonder coarctatie kon geen verschil worden aangetoond, en tegen de verwachting in lag de gemiddelde waarde bij de zuigelingen met coarctatie iets hoger dan bij de 'controle' zuigelingen (kolom 1 en 3). Men moet in aanmerking nemen dat in de groep 'controle' zuigelingen de leeftijdsverdeling meer naar de kant van de jongere zuigeling is getrokken, terwijl we weten dat ook na correctie naar lichaamsoppervlak de jongere zuigeling een lagere GFR heeft. In de groep kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie lag wel de gemiddelde GFR lager dan die van de 'controle' kinderen, zonder significant daarvan te verschillen (kolom 2 en 4). Wanneer we de uitkomsten van de GFR vóór en na operatie vergelijken, blijkt een significante stijging te hebben plaatsgehad:  $P < 0.05$ . De gemiddelde GFR na operatie is vrijwel dezelfde als die in de groep 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 5 en 6).

## 2. ERPF.

Figuur 8 laat de uitkomsten van de ERPF bepalingen bij de verschillende groepen zien. Als normaal gebied is aangegeven 660 - 720 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Op dezelfde wijze als in figuur 7 zijn in de kolommen achtereenvolgens geplaatst de uitkomsten voor 'controle' zuigelingen, 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar, zuigelingen met coarctatie en kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie, met tenslotte de uitkomsten van onderzoek vóór en na operatie.



Figuur 8. ERPF bij 'controle' zuigelingen (kolom 1, gemiddelde waarde 319.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2, gemiddelde waarde 629.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij zuigelingen met coarctatie (kolom 3, gemiddelde waarde 347.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie (kolom 4, gemiddelde waarde 511.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), bij kinderen met coarctatie vóór operatie (kolom 5, gemiddelde waarde 420.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en na operatie (kolom 6, gemiddelde waarde 618.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Significant verschil tussen de groepen in kolom 1 en 2,  $P < 0.01$ . Significante stijging na operatie:  $P < 0.05$ .

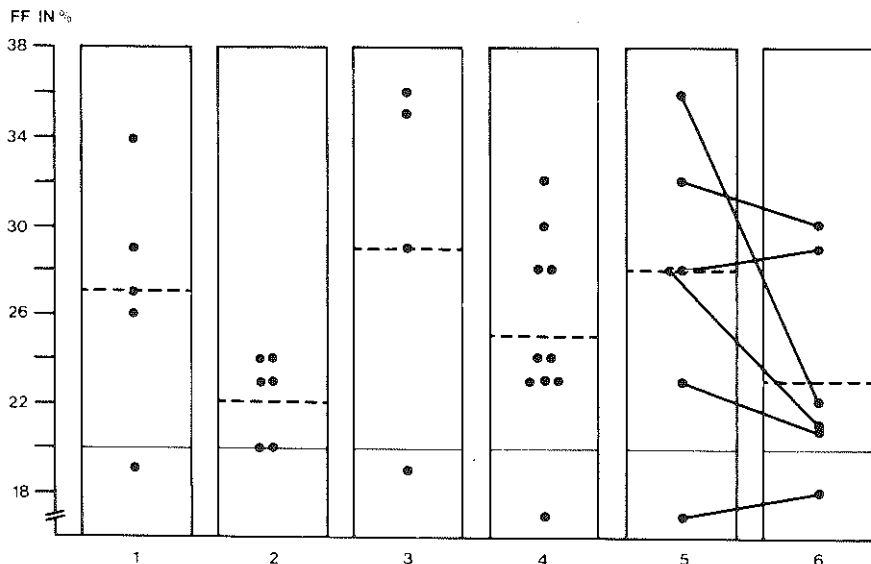


De gemiddelde ERPF bij 'controle' zuigelingen (kolom 1) bedraagt 319.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar 629.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (kolom 2). Bij de zuigelingen met coarctatie vonden we 347.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, bij de kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie 511.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (kolom 3 en 4). In de groep die zowel vóór als na operatie werd onderzocht was de gemiddelde waarde 420.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vóór operatie tegen 618.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> na operatie (kolom 5 en 6).

Ook voor de ERPF geldt dat er een significant verschil is te vinden tussen 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar:  $P < 0.01$ . Vergelijking van de andere groepen heeft geen significante verschillen aangetoond; het patroon is hetzelfde als bij de GFR uitkomsten. Wel is er significante stijging van de ERPF wanneer de uitkomsten bij kinderen voor en na operatie met elkaar worden vergeleken:  $P < 0.05$ . Na operatie is de gemiddelde ERPF vrijwel gelijk aan die in de 'controle' groep.

### 3. FF.

De FF is voor de verschillende groepen in figuur 9 vermeld. Bij de 'controle' zuigelingen (kolom 1) is de gemiddelde waarde voor FF 27%. Bij de oudere 'controle' kinderen is de gemiddelde FF 22% (kolom 2). In kolom 3 en 4 zijn de FF voor zuigelingen met coarctatie en oudere kinderen met coarctatie uitgezet. Bij de zuigelingen met coarctatie is de gemiddelde FF 29%, hoger dan bij de 'controle' zuigelingen (kolom 3). Ook de oudere kinderen met coarctatie hebben een hogere gemiddelde FF (25%) dan de 'controle' kinderen (kolom 4). Na operatie daalt bij 4 van 6 kinderen de FF, bij twee is een zeer geringe stijging te zien. Het gemiddelde vóór operatie is 27% tegen 23% na operatie. Significantie was niet aan te tonen.



Figuur 9. FF bij 'controle' zuigelingen (kolom 1, gemiddelde waarde 27%), bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2, gemiddelde waarde 22%), bij zuigelingen met coarctatie (kolom 3, gemiddelde waarde 29%), bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie (kolom 4, gemiddelde waarde 25%), bij kinderen met coarctatie vóór operatie (kolom 5, gemiddelde waarde 27%) en na operatie (kolom 6, gemiddelde waarde 23%). Geen significante verschillen tussen de groepen.

#### IV. DE UITSCHIEDING VAN NATRIUM NA KORTDURENDE VOLUMEBELASTING MET HYPERTONE NATRIUM CHLORIDE OPLOSSING.

##### a. Algemene principes.

Bij normale personen heeft volumebelasting met hypertone of isotone natrium chloride oplossing een versterkte natriuresis ten gevolge. De norm hiervoor bij zuigelingen en kinderen werd door Aperia (1972) en Berg (1973) onderzocht. In ons onderzoek combineerden wij de proef met de gelijktijdige meting van glomerulaire filtratiesnelheid en effectieve renale plasmadoorstroming, zoals in hoofdstuk III is uiteengezet. Het is bekend dat gelijktijdige volumebelasting de glomerulaire filtratiesnelheid doet toenemen. Door echter een 'controle' groep te vergelijken met de groep patiënten met coarctatie meenden wij dit te ondervangen.

##### b. Methode.

De hypertone natrium chloride oplossing bestond uit 3% NaCl, geschikt voor intraveneuse toediening. Aanvankelijk gaven wij 95 meq Na per  $1.73 \text{ m}^2$ , in navolging van Aperia (1972). Later gingen wij over naar een iets lagere dosering, nl. 88 meq Na per  $1.73 \text{ m}^2$  lichaamsoppervlak = 100 ml 3% NaCl oplossing per  $\text{m}^2$ . De nodige hoeveelheid werd tevoren afgemeten en met de hand ingespoten in de tijd van een half uur vlak vóór de toediening van de 'priming dosis' van het thalamaat en hippuraan. (Zie het protocol op blz. 70). Het moment waarop de injectie van NaCl oplossing begon werd gerekend als begintijd van de urineverzameling. De urine werd in vier porties verzameld:

- a. tijdens de toediening ( $\frac{1}{2}$  uur) plus de equilibratieperiode van 3 kwartier.
- b. en c.
  - tijdens de beide clearance periodes, elk van  $\frac{1}{2}$  uur, en
- d. gedurende een restperiode van 2 uur en 3 kwartier, zodat een totale verzamelperiode van 5 uur werd gehouden.

De natriumconcentratie in de urineporties werd gemeten, alsmede de natriumconcentratie in het plasma halverwege de beide clearance periodes. Uit de urineconcentraties en volumina werd de totale uitscheiding in 5 uur bepaald.

Tevens werden in de urine bepalingen voor kalium, ureum en osmolaliteit gedaan en in het bloed bepalingen voor de haemoglobine, haematocrit, totaal eiwitgehalte en osmolaliteit.

##### c. Patiënten.

In totaal werd bij 25 patiënten op de beschreven wijze de natriumexcretie bepaald. De volgende groepen werden onderzocht:

- a. vier 'controle' zuigelingen. Deze zijn in eerdere tabellen al voorgekomen. De gegevens zijn samengevat in tabel 12.
- b. ook de groep 'controle' kinderen is in eerdere tabellen al vermeld. De gegevens die op de natriumexcretie betrekking hebben zijn in tabel 13 vermeld.
- c. drie zuigelingen met coarctatie werden op deze wijze onderzocht. Het betreft drie oudere zuigelingen. Zie tabel 14.

- d. negen kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie. De gegevens van deze groep zijn in tabel 15 vermeld.
- e. bij vijf kinderen werd de natriumuitscheiding opnieuw bepaald, na operatieve behandeling van de coarctatie. Zie tabel 16.

Geen van de onderzochte patiënten leed aan decompensatio cordis.

#### d. Resultaten.

Doordat tegelijkertijd de GFR en het plasma natriumgehalte werden gemeten, was het mogelijk om uit deze gegevens de 'filtered sodium load' te berekenen gedurende het uur, dat gebruikt werd om de GFR te bepalen. Door de natriumgehalten van de urineporties die in de equilibratie periode, tijdens de clearance periodes en in de restperiode werden verzameld op te tellen kon de natriumexcretie over 5 uur worden bepaald. Deze waarde werd door 5 gedeeld, zodat gemeten werd: de natriumexcretie per uur, gemeten over 5 uur, gerekend vanaf het moment dat de injectie met hypertone NaCl oplossing begon. Vervolgens werd uit de 'filtered load' voor natrium en de excretie per uur de tubulaire reëctie (TR) berekend en uitgedrukt in ‰ van de 'filtered load'.

Zowel de natrium-excretie per uur als de tubulaire reëctie werd als parameter gebruikt om de verschillende groepen met elkaar te vergelijken. Voor deze vergelijking zijn de waarden voor de natriumexcretie per uur gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak  $1.73 \text{ m}^2$ . Als normale waarde is aangegeven  $16 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$  (Berg 1973).

##### 1. De natriumexcretie per uur, gemeten gedurende 5 uur.

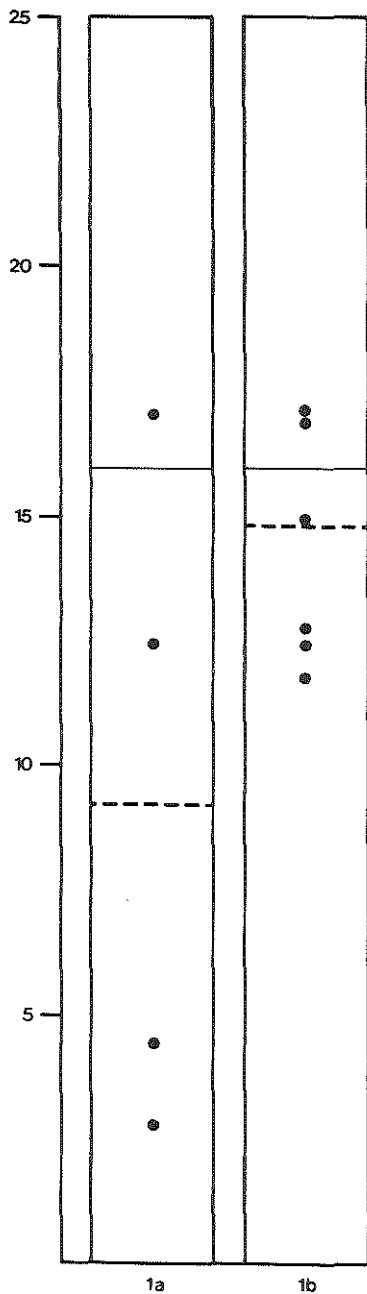
Het gemiddelde in de groep 'controle' zuigelingen is  $9.2 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ , bij de 'controle' kinderen  $14.4 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ . Bij de zuigelingen met coarctatie werd een gemiddelde uitscheiding gevonden van  $7.5 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ , bij de kinderen met coarctatie  $4.7 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ . Tussen de groep 'controle' zuigelingen en zuigelingen met coarctatie kon geen significant verschil worden vastgesteld, tussen de groep 'controle' kinderen en kinderen met coarctatie was een significant verschil:  $P < 0.01$ . In de groep kinderen die zowel vóór als na operatie werd onderzocht was vóór operatie de gemiddelde waarde  $3.7 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ , na operatie  $6.6 \text{ meq/uur}/1.73 \text{ m}^2$ . Er is significante stijging van de excretie na operatie, hoewel het niveau van de 'controle' groep niet wordt bereikt.

##### 2. De tubulaire reëctie, uitgedrukt in ‰ van de 'filtered load'.

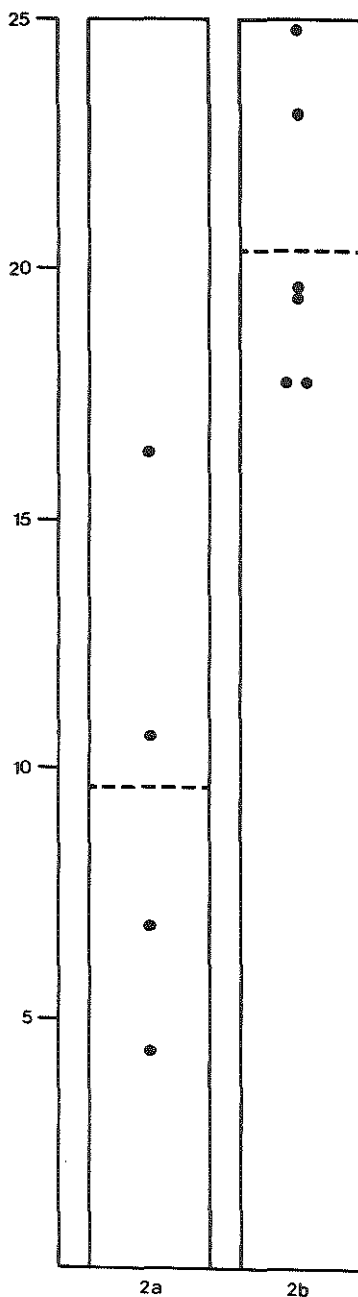
Deze werd eveneens bij de verschillende groepen vergeleken. Gemiddeld is deze bij de 'controle' zuigelingen  $9.6 \text{ ‰}$ , bij de 'controle' kinderen  $20.4 \text{ ‰}$ . De beide groepen verschillen significant van elkaar:  $P < 0.01$ . Bij de zuigelingen met coarctatie werd als gemiddelde waarde  $5.9 \text{ ‰}$  gevonden, bij de kinderen met coarctatie  $4.5 \text{ ‰}$ . Tussen de beide zuigelingen groepen was geen significantie van het verschil aan te tonen, tussen de beide groepen kinderen ouder dan 1 jaar was een significant verschil:  $P < 0.01$ . In de groep die zowel vóór als na operatie werd onderzocht was de gemiddelde TR vóór operatie  $4.2 \text{ ‰}$ , na operatie  $6.3 \text{ ‰}$ .

In figuur 10 zijn de waarden voor de natriumexcretie per uur en de TR vergeleken betreffende de groepen 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar. Hetzelfde is in figuur

Na EXCR MEQ PER UUR PER 1,73 m<sup>2</sup>

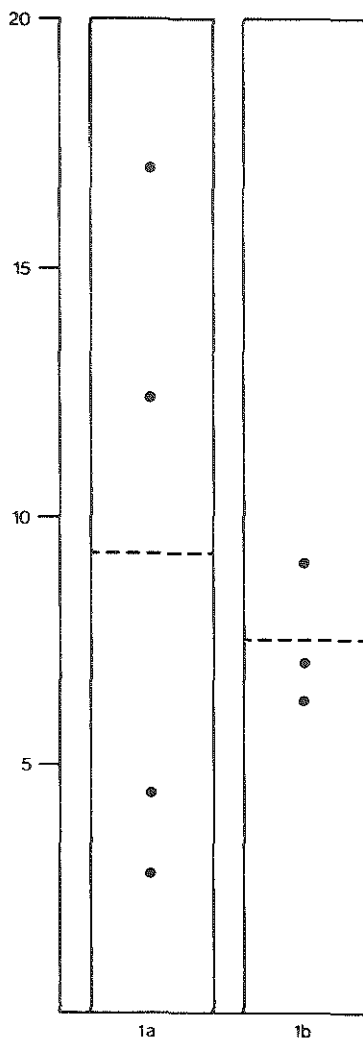


TR ‰

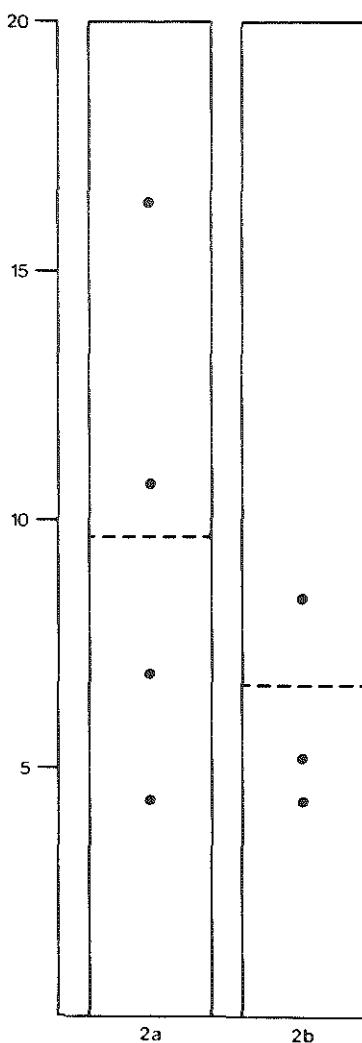


Figuur 10. Natriumexcretie tijdens volume belasting, in meq Na per uur per 1.73 m<sup>2</sup>, bij 'controle' zuigelingen (kolom 1a, gemiddelde waarde 9.2 meq) en bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2a, gemiddelde waarde 14.4 meq). TR voor natrium in ‰ van de filtered load bij 'controle' zuigelingen (kolom 1b, gemiddelde waarde 9.6 ‰) en bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2b, gemiddelde waarde 20.4 ‰). Significant verschil:  $P < 0.01$ .

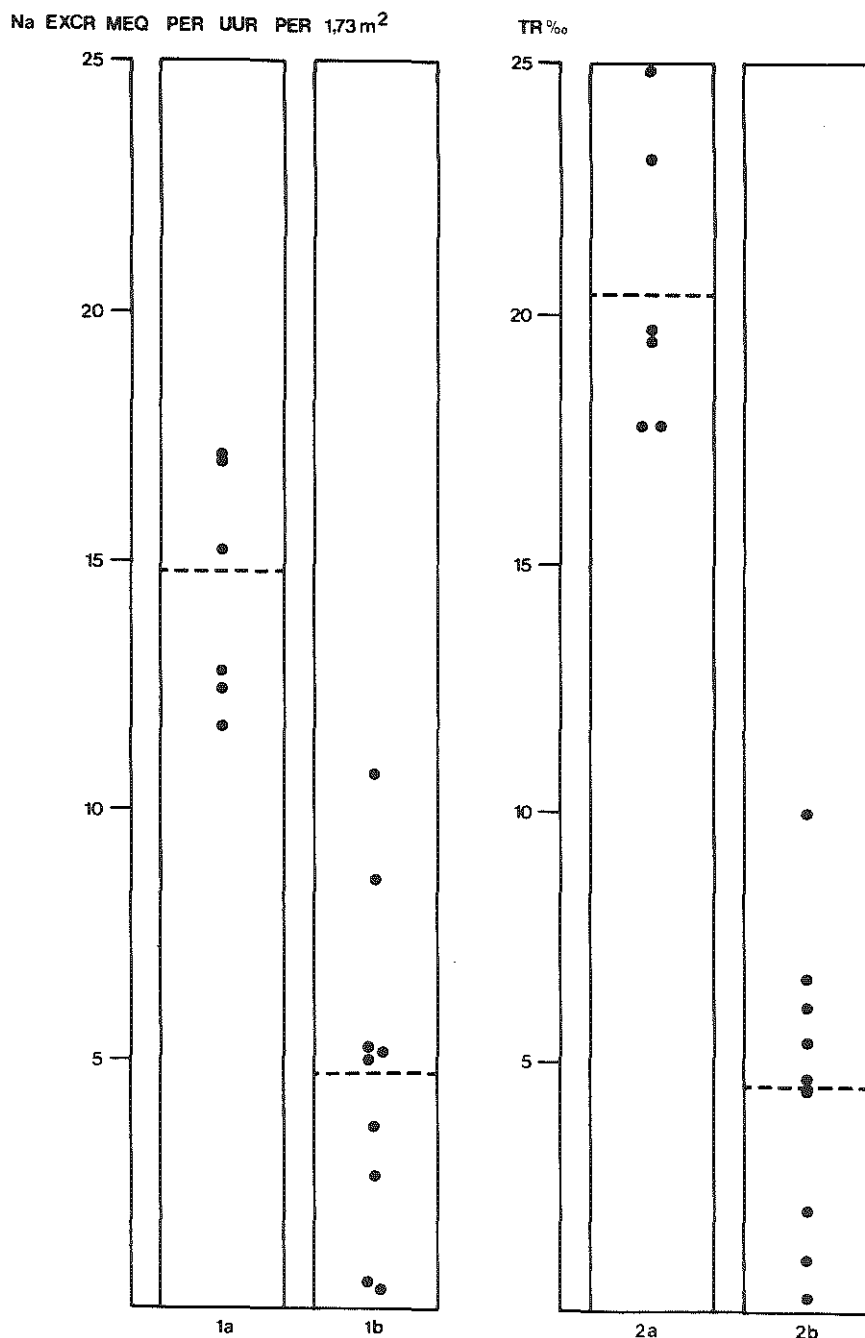
Na EXCR MEQ PER UUR 1,73 m<sup>2</sup>



TR %

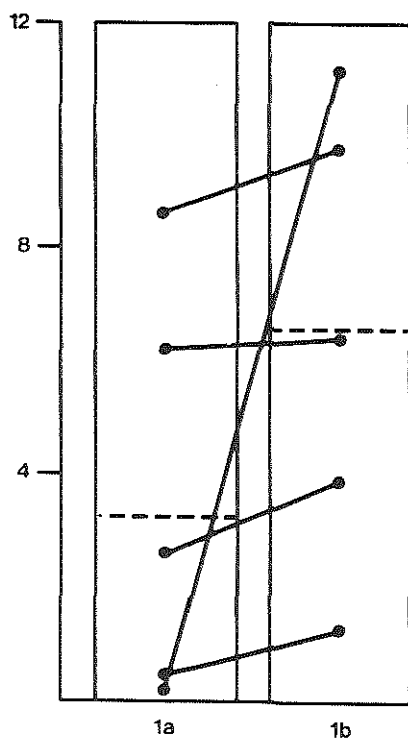


Figuur 11. Natriumexcretie tijdens volume belasting, in meq Na per uur per 1,73 m<sup>2</sup> bij 'controle' zuigelingen (kolom 1a, gemiddelde waarde 9.2 meq), en bij zuigelingen met coarctatie (kolom 1b, gemiddelde waarde 7.5 meq). Geen significant verschil aan te tonen.  
TR voor natrium in % van de filtered load bij 'controle' zuigelingen (kolom 2a, gemiddelde waarde 9.6 %), en bij zuigelingen met coarctatie (kolom 2b, gemiddelde waarde 5.9 %). Geen significant verschil.

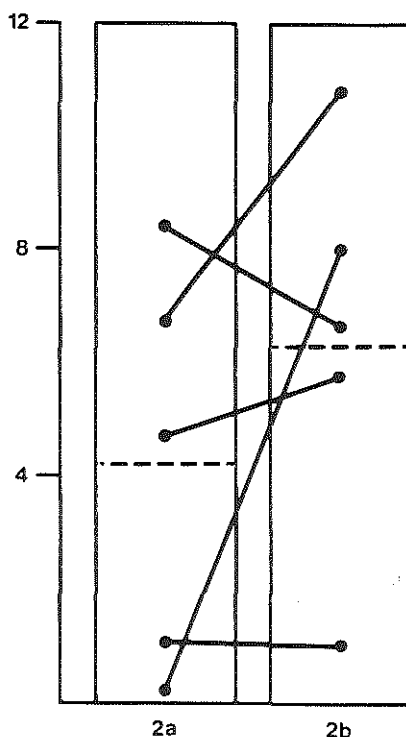


Figuur 12. Natriumexcretie tijdens volume belasting, in meq Na per uur per 1,73 m<sup>2</sup> bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 1a, gemiddelde waarde 14.4 meq), en bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie (kolom 1b, gemiddelde waarde 4.7 meq). Significant verschil tussen beide groepen:  $P < 0.01$ . TR voor natrium in‰ van de filtered load bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar (kolom 2a, gemiddelde waarde 20.4‰), en bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie (kolom 2b, gemiddelde waarde 4.5‰). Significant verschil tussen beide groepen:  $P < 0.01$ .

Na EXCR MEQ PER UUR PER 1,73 m<sup>2</sup>



TR‰

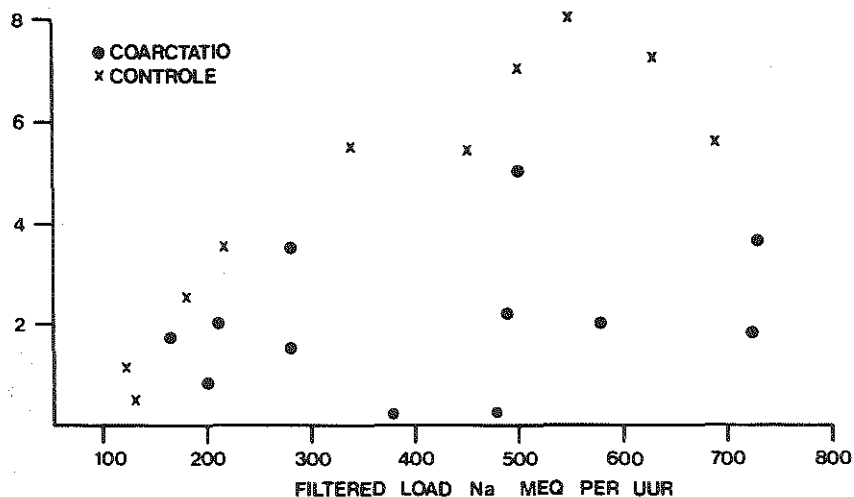


Figuur 13. Natriumexcretie tijdens volume belasting, in meq Na per uur, per 1,73 m<sup>2</sup> bij kinderen met coarctatie vóór operatie (kolom 1a, gemiddelde waarde 3.3 meq) en bij dezelfde kinderen na operatie (kolom 1b, gemiddelde waarde 6.6 meq). Significante stijging:  $P < 0.01$ . TR voor natrium in ‰ van de filtered load bij kinderen met coarctatie vóór operatie (kolom 2a, gemiddelde waarde 4.2‰) en na operatie (kolom 2b, gemiddelde waarde 6.3‰).

11 gedaan voor de 'controle' zuigelingen ten opzichte van de zuigelingen met coarctatie. In figuur 12 is de groep 'controle' kinderen op dezelfde wijze vergeleken met de groep kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie. In figuur 13 zijn de waarden bij kinderen vóór en na operatie uitgezet.

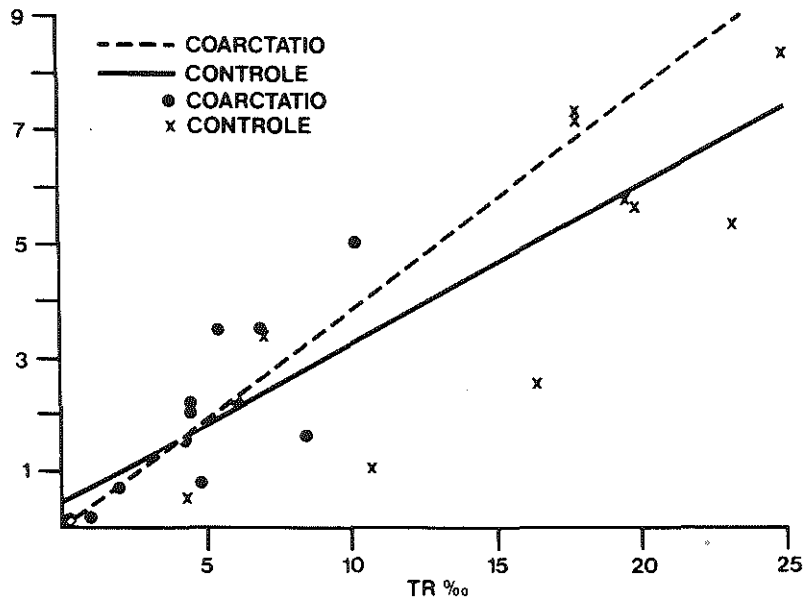
Wanneer we tegen elkaar uitzetten de natriumexcretie per uur en de 'filtered load' (figuur 14), blijkt geen goede correlatie tussen beide grootheden te bestaan, zeker niet voor de groep met coarctatie. Veel duidelijker is de correlatie tussen de natriumexcretie per uur en de tubulaire reëctie, die in figuur 15 tegen elkaar zijn uitgezet. Voor beide groepen (controle groep en groep met coarctatie) is goede en vrijwel gelijke correlatie aan te tonen. Voor de 'controle' groep is de correlatie coëfficiënt 0.79, voor de groep met coarctatie 0.76. Deze bevindingen maken waarschijnlijk dat de excretie van natrium in veel sterkere mate wordt beïnvloed door de tubulaire terugresorptie, respectievelijk reëctie dan door de glomerulaire filtratie.

Na EXCR MEQ PER UUR



Figuur 14. In deze figuur zijn tegen elkaar uitgezet de natriumexcretie in meq per uur tegen de filtered load voor natrium in meq per uur. Voor de verklaring zie de tekst.

Na EXCR MEQ PER UUR



Figuur 15. In deze figuur zijn tegen elkaar uitgezet de natriumexcretie in meq per uur tegen de TR in % van de filtered load.  $R=0.76$  voor de groep met coarctatie,  $R=0.79$  voor de 'controle' groep.



Het effect van de toediening van de NaCl oplossing op haematocritwaarde, plasma eiwit gehalte en plasma osmolaliteit werd nagegaan.

De gemiddelde waarden zijn als volgt:

	<b>controles</b>	<b>coarctatie patiënten</b>
haematocrit blanco	37.2 %	38.7 %
tijdens clearance uur	35.2 %	37.8 %
plasma eiwit gehalte blanco	66.7 g/l	66.2 g/l
tijdens clearance uur	66.4 g/l	65.0 g/l
plasma osmolaliteit blanco	278.3 mosm/l	279.5 mosm/l
tijdens clearance uur	281.7 mosm/l	283.5 mosm/l

Er is in beide groepen daling van de haematocritwaarde, echter bij de patiënten met coarctatie daalt de gemiddelde haematocritwaarde minder dan bij de 'controle' kinderen. Ook het plasma eiwit gehalte daalt in beide groepen, hier is de daling in de 'controle' groep het geringst. In beide groepen is de gemiddelde blanco waarde voor plasma eiwit vrijwel gelijk. De gemiddelde blanco waarde voor plasma osmolaliteit is eveneens in beide groepen vrijwel gelijk, in beide groepen is een geringe stijging van de gemiddelde plasma osmolaliteit te zien. Alle gevonden verschillen zijn gering.



## V. DISCUSSIE.

### a. De resultaten uit de verschillende groepen betreffende de onderzochte functies.

Uit het voorafgaande is gebleken dat er verschillen zijn ten aanzien van de onderzochte aspecten van de nierfunctie, ten eerste tussen 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen, ten tweede tussen 'controle' groepen en groepen met coarctatie.

#### 1. De plasma renine concentratie.

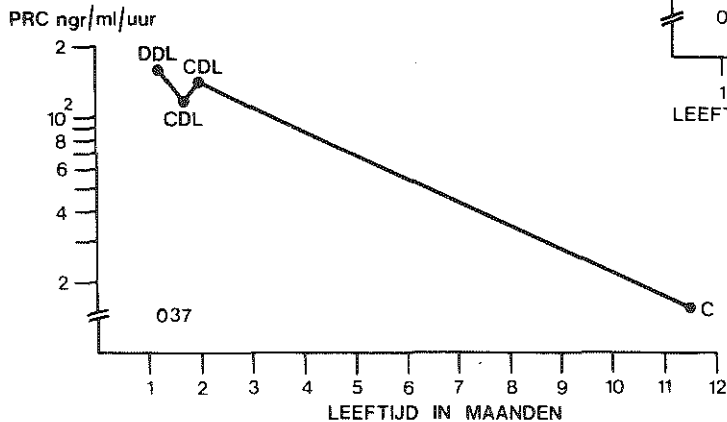
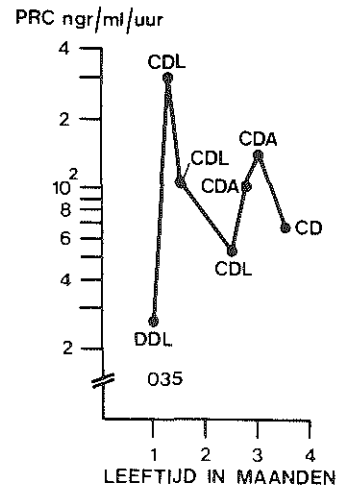
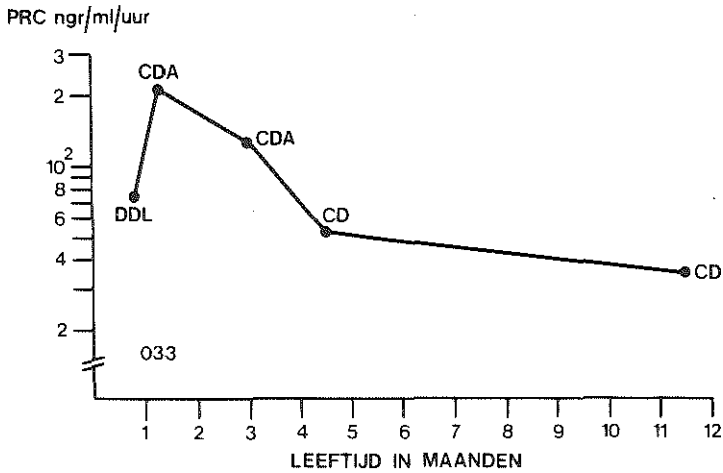
Er bleek significant verschil te zijn tussen 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen. Dit sluit aan bij de bevindingen van anderen, zoals in hoofdstuk I, C<sub>4</sub> vermeld, dat bij zuigelingen een hogere plasma renine concentratie wordt gevonden dan bij oudere kinderen.

Vergelijking van de groep 'controle' zuigelingen met de groep zuigelingen met coarctatie tijdens digoxine behandeling gaf eveneens een significant verschil aan: de plasma renine concentratie bij zuigelingen met coarctatie was hoger dan bij 'controle' zuigelingen. Hierbij moet men twee aspecten nader beschouwen: invloed van de leeftijd, en invloed van de digoxine behandeling, die de kinderen met coarctatie nog ontvingen. Bij de 'controle' zuigelingen ligt de leeftijd tussen 1½ maand en 10 maanden, bij de groep zuigelingen met coarctatie tussen 4 weken en 11½ maand. In beide groepen is de spreiding van de leeftijd over het gehele eerste levensjaar, de gemiddelde leeftijd in de groep 'controle' zuigelingen is 5.4 maand, en dus inderdaad iets ouder dan in de groep zuigelingen met coarctatie, waar de gemiddelde leeftijd 3.5 maand is. Dit zou de plasma renine concentratie in de groep zuigelingen met coarctatie wat hoger kunnen doen uitvallen. De invloed van digoxine op de renine afgifte is onvoldoende bekend. Men mag veronderstellen dat tijdens decompensatie digoxine door stimulatie van de hartwerking de druk en vulling van het arteriële systeem zal doen toenemen, en zo de renine afgifte althans niet zal stimuleren. Tijdens nabehandeling van een patiënt, die op dat ogenblik in een stabiele gecompenseerde toestand is zal digoxine waarschijnlijk geen invloed op de renine afgifte uitoefenen.

Bij beschouwing van de waarden in de groep zuigelingen met decompensatie, Lasix en digoxine behandeling, valt een zeer grote spreiding op. De gemiddelde waarde voor de plasma renine concentratie ligt beduidend hoger dan in de groep zuigelingen met compensatie en digoxine behandeling zonder Lasix toediening.

Ook hier zou de leeftijd een rol kunnen spelen: de zuigelingen met decompensatie waren jonger dan de zuigelingen met compensatie: de gemiddelde leeftijd in de groep met decompensatie is 3¼ week, in de groep met compensatie 3½ maand. Voorts werden de zuigelingen met decompensatie met Lasix behandeld, hetgeen zout- en volumedepletie veroorzaakt, en de renine afgifte stimuleert. De haemo-dynamische invloed van de decompensatie was daardoor niet afzonderlijk te beoordelen.

Het is bekend dat tijdens decompensatio cordis en het herstel hiervan verschillend gedrag van de plasma renine concentratie kan worden waargenomen. Brown e.a. (1970) beschrijven twee patronen die worden waargenomen bij volwassen patiënten met decompensatie van het hart: bij sommigen is aanvankelijk een lage of normale PRC aanwezig, die tijdens behandeling van de decompensatie kan stijgen tot c.a. 1½ maal de uitgangswaarde. Bij anderen is aanvankelijk de PRC juist verhoogd, om tijdens behandeling te dalen naar de norm. Ongetwijfeld spelen hier verschillende factoren een rol. Decompensatio cordis kan door 'forward failure' verminderde arteriële druk veroorzaken, hetgeen een prikkel tot renine afgifte vormt. Toename van het intravasculaire volume door water- en zoutretentie zal de renine afgifte remmen. Bij behande-

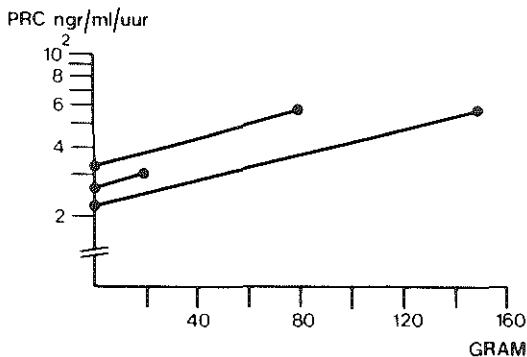


Figuur 16, 17 en 18. Het beloop van de PRC bij drie verschillende patiënten tegen de leeftijd in maanden. De toestand van de patiënt en de behandeling zijn als volgt aangegeven:

- DDL decompensatie, digoxine en Lasix behandeling
- CDL compensatie, digoxine en Lasix behandeling
- CDA compensatie, digoxine en Aldactone behandeling
- CD compensatie, digoxine behandeling
- C compensatie, geen behandeling.

ling met digitalis en herstel van de hartfunctie zal door toename van de arteriële druk de renine afgifte dalen, terwijl de tegelijkertijd genomen maatregelen om de patiënt te ontwateren en zoutdepletie te bezorgen de renine afgifte stimuleren. Het is te begrijpen dat de interactie van de genoemde factoren, die elk voor zich veranderlijk zijn, leidt tot grote variatie in de bevindingen bij een groep volwassen patiënten. Dit zal bij zuigelingen nog meer uitgesproken zijn. Toch bleek dat de patronen, die Brown had waargenomen bij volwassenen, ook bij enkele zuigelingen waren te vinden, maar op een hoger niveau lagen. Patiënt 033 (figuur 16) en 035 (figuur 17) beginnen op een matig verhoogd niveau (PRC 75 ngr/ml/uur) en op een normaal niveau (PRC 27 ngr/ml/uur) en vertonen beide sterke stijging na herstel uit de decompensatie fase, terwijl later de PRC weer minder verhoogd is. Hierbij moet in aanmerking genomen worden dat het ouder worden van het kind een verlagende invloed op de PRC heeft kunnen hebben. De leeftijd in maanden is in de figuren aangegeven. Patiënt 037 (figuur 18) begint op een zeer hoog niveau (PRC 160 ngr/ml/uur) en houdt dit niveau met een lichte daling na herstel uit de decompensatie (PRC 140 ngr/ml/uur). Later bereikt hij een normale waarde.

Bij beschouwing van de bevindingen in de beide groepen die met Lasix, respectievelijk Aldactone werden behandeld, en in gecompenseerde toestand waren, blijkt dat de plasma renine concentratie bij hen hoger ligt dan in een van de andere onderzochte groepen. Het is waarschijnlijk dat naast het effect van herstel uit decompensatie ook de toediening van natriuretische diuretica de renine afgifte heeft gestimuleerd. Ook bij zuigelingen zonder coarctatie komt dit reactiepatroon voor. Wij deden een kleine serie PRC bepalingen bij drie zuigelingen die enkele dagen Lasix toegediend kregen in een dosering van 2 mg/kg/dag. Bij hen werd een PRC bepaling gedaan vlak vóór en op de derde dag van deze toediening. Bij alle drie werd stijging van de PRC gezien. Wanneer we aannemen dat de normale zuigeling onder de leeftijd van 6 maanden ca. 100 gram per drie dagen in gewicht toeneemt, door weefseltoename, en hiermee de waargenomen gewichtsverandering bij de drie zuigelingen verrekenen, krijgen we een indruk over de mate van vochtverlies dat door de toediening van Lasix is veroorzaakt. Wanneer dit geschatte vochtverlies wordt uitgezet tegen de stijging van de PRC, lijkt er een direct verband te bestaan tussen de mate van vochtverlies en de mate van PRC stijging.



Figuur 19. De stijging van de PRC uitgezet tegen het geschatte verlies aan gewicht bij enkele zuigelingen tijdens het gebruik van Lasix. Voor de verklaring zie de tekst.

De bevindingen zijn in het volgende overzicht samengevat:

leeftijd	gesl.	PRC ngr/ml/ uur voor Lasix	PRC ngr/ml/ uur tijdens Lasix	gewicht (gram) voor Lasix	gewicht (gram) na Lasix	gemeten veran- dering	geschatte volume depletie
1½ mnd	m	32.2	56.7	3360	3380	+ 20	— 80
3½ mnd	j	23.8	60.2	3920	3870	— 50	— 150
6 mnd	j	26.6	44.8	5320	5400	+ 80	— 20

In figuur 19 is de PRC uitgezet tegen het geschatte volumeverlies. Er lijkt een direct verband te bestaan tussen de stijging van de PRC en de mate van volumeverlies.

Een meer verrassende bevinding was het feit dat bij de kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie zonder decompensatie en zonder therapie ook hogere waarden voor de PRC werden gevonden dan bij de 'controle' kinderen. In Hoofdstuk 1, B<sub>2</sub> en D is reeds vermeld dat de onderzoeken hierover niet groot in aantal zijn, maar dat men tot nu toe heeft vermeld dat geen duidelijke invloed van de coarctatie op het renine-angiotensine systeem kon worden vastgesteld. Wij vonden een significant hogere PRC in de groep kinderen met coarctatie na het eerste levensjaar. Het verband met de leeftijd zal nog nader worden besproken.

De operatieve correctie had in ons onderzoek een duidelijke invloed op de PRC: enkele maanden na operatie werd bij 6 kinderen in een groep van 6 daling van de PRC gevonden. Bij 5 van deze 6 kinderen lag de postoperatieve waarde tussen de voor volwassenen als normaal geldende waarde van 6-16 ngr/ml/uur. Eén patiënt toonde wel daling van de PRC, maar had ook na operatie nog een verhoogde waarde (patiënt 054, PRC vóór operatie 47 ngr/ml/uur, na operatie 38 ngr/ml/uur).

## 2. De glomerulaire filtratie snelheid (GFR), de effectieve renale plasma doorstroming (ERPF) en de filtratie fractie (FF).

Zoals reeds vermeld bij de resultaten in hoofdstuk III werden de gevonden waarden gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak. Hier hebben wij de conventionele methode van correctie gevolgd. Het is de vraag of de correctie naar lichaamsoppervlak wel adequaat is. Het is bekend dat ook na correctie voor lichaamsoppervlak de zuigeling een lagere glomerulaire filtratiesnelheid heeft dan het oudere kind en de volwassene. McCance en Widdowson (1952) hebben er indertijd op gewezen dat correctie naar lichaamsoppervlak onvoldoende rekening houdt met de factoren die de glomerulaire filtratie beïnvloeden en die zich in het jonge individu ontwikkelen. Op dit probleem komen wij in het vervolg van dit hoofdstuk nader terug.

Vergelijking van de verschillende groepen gaf aan dat, zoals te verwachten, een significant verschil bestond tussen de 'controle' zuigelingen en de 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar. Dit was zowel voor de GFR als voor de ERPF het geval, ook wanneer beide voor lichaamsoppervlak werden gecorrigeerd. Tussen de verschillende groepen 'controle' kinderen en patiënten met coarctatie werd geen significant verschil gevonden. Bij de zuigelingen met coarctatie lag de gemiddelde waarde voor GFR en ERPF iets hoger dan bij de 'controle' zuigelingen, bij de oudere kinderen met coarctatie lag de gemiddelde waarde lager dan bij de 'controle' kinderen. Het valt op dat in de groep 'controle' kinderen de gemiddelde waarde vrij hoog ligt: 143 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Dit kan veroorzaakt zijn door de gelijktijdige toediening van NaCl oplossing,

hetgeen de glomerulaire filtratie stimuleert. Bij de kinderen met coarctatie ligt de gemiddelde waarde bij  $127 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , een waarde die als geheel normaal zou worden beschouwd, wanneer niet in de 'controle' groep een hogere gemiddelde waarde was gevonden. De bevindingen suggereren dat tijdens volume belasting bij het kind met coarctatie wel een vermindering van GFR en ERPF bestaat ten opzichte van de 'controle' kinderen, en dat na operatieve correctie de GFR en ERPF toenemen. In de groep die na operatie opnieuw werd onderzocht bereikte de gemiddelde waarde vrijwel dezelfde als in de groep 'controle' kinderen. Er is dus na operatie wel sprake van herstel van deze functies, terwijl vóór operatie een toestand bestaat die geen aanleiding tot een wezenlijke stoornis in de filtratie capaciteit, respectievelijk doorstroming geeft. Het is mogelijk dat de verschillende compenserende mechanismen zich zodanig aanpassen dat een aanvaardbare filtratie en doorstroming wordt gewaarborgd. Een van deze mechanismen zou kunnen bestaan uit een verandering van de intrarenale vaatweerstand, gerelateerd aan de verlaagde arteriële druk in de onderste lichaamshelft.

De filtratie fractie is bij 'controle' zuigelingen hoger dan bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar; hij is bij kinderen met coarctatie hoger dan bij 'controle' kinderen. Hiervan kan gezegd worden dat de verhouding tussen glomerulaire filtratie snelheid en renale plasma doorstroming anders is bij de jonge zuigeling en het kind met coarctatie dan bij het normale kind. Mogelijk is de glomerulaire filtratie snelheid naar verhouding toegenomen, ofwel de renale bloed- respectievelijk plasma doorstroming is afgenomen, of beide. Verlaging van de renale bloeddorstroming zou kunnen optreden als reactie op verlaging van druk in de nierarterie. De intrarenale vaatweerstand zou in zo'n geval kunnen toenemen. Ook de intraglomerulaire druk zou dan kunnen toenemen, met als gevolg verhoudingsgewijs hogere waarden voor de glomerulaire filtratie snelheid. Na operatieve correctie van de coarctatie zien we dat in de meeste gevallen de FF daalt, de gemiddelde waarde in de postoperatieve groep ligt iets hoger dan in de 'controle' groep, maar nadert deze toch zeer dicht (FF vóór operatie gemiddeld 27%, na operatie 23%, FF in 'controle' groep 22%).

### 3. De reactie op volumebelasting ten aanzien van de natriumexcretie.

De uitscheiding van natrium bij acute volumebelasting bleek bij 'controle' zuigelingen lager te zijn dan bij 'controle' kinderen. Dit is een bevinding die aansluit bij het algemeen bekende feit, dat zuigelingen in algemene zin meer geneigd zijn tot retentie van natrium. In onze 'controle' groep kinderen ouder dan 1 jaar vonden wij dezelfde uitkomst als Berg (1973): gemiddelde uitscheiding  $14.4 \text{ meq/uur } 1.73 \text{ m}^2$  in onze groep, terwijl Berg  $16 \text{ meq/uur/1.73 m}^2 \pm 1.8 \text{ meq}$  vond. Wij corrigeerden de natriumexcretie naar lichaamsoppervlak, om onze uitkomst met het genoemde onderzoek van Berg te kunnen vergelijken, hoewel waarschijnlijk correctie naar lichaamsoppervlak niet alle variabele factoren, die de natriumexcretie beïnvloeden, vertegenwoordigt.

Zoals al eerder bleek bij de tevoren beschreven onderzoeken werd in de groepen zuigelingen een grote spreiding gezien, de groepen waren bovendien klein en niet geheel vergelijkbaar wat betreft de leeftijdsverdeling. Opvallend was het significante verschil in natriumuitscheiding tussen de 'controle' kinderen en de kinderen met coarctatie. Eveneens kon een significante stijging worden aangetoond in de natriumexcretie na operatie van de coarctatie.

Wanneer men in aanmerking neemt dat bij de kinderen met coarctatie een lagere glomerulaire filtratie werd gevonden, al was deze in ons onderzoek niet significant, dan zou een verminderde natriumexcretie kunnen samenhangen met lagere glomerulaire filtratie en daardoor een lager aanbod van natrium aan de proximale tubulus. Om dit verband nader te onderzoeken hebben wij de tubulaire natriumbelasting ('load') berekend aan de hand van de GFR en de

natrium concentratie in het plasma. Wanneer tubulaire 'load' en excretie van natrium tegen elkaar worden uitgezet wordt weinig verband gezien (figuur 14).

Vervolgens werd de tubulaire reëctie berekend uit de tubulaire 'load' en de excretie. Hierbij bleek het verschil tussen de onderzochte groepen vrijwel identiek te zijn met de gevonden verschillen ten aanzien van de natriumexcretie. Er is dan ook een duidelijk verband zichtbaar als de tubulaire reëctie wordt uitgezet tegen de excretie van natrium (figuur 15). Deze bevindingen suggereren dat de lagere natriumuitscheiding bij de patiënten met coarctatie veel meer verband houdt met een verminderde tubulaire reëctie, dan met een lagere glomerulaire filtratie snelheid.

## **b. De invloed van groei en ontwikkeling.**

Zoals gebleken is uit de resultaten die tot nu toe zijn beschreven, hebben wij de onderzochte groepen naar leeftijd ingedeeld, zodanig dat de leeftijd van 1 jaar de grens vormt. Dit is gedaan in verband met het feit dat verschillende functies van de nier, waaronder in de eerste plaats de glomerulaire filtratiesnelheid, tegen het eind van het eerste levensjaar een waarde bereiken die met die van de volwassene kan worden vergeleken. Dit is echter niet voor alle aspecten van de nierfunctie het geval; bovendien zijn er individuele verschillen. In het algemeen ontwikkelen de verschillende functies zich wel volgens een bepaald patroon. Na de geboorte treedt eerst snel een verandering op, waarschijnlijk voornamelijk bepaald door de overgang naar het extra-uteriene milieu. Deze zienswijze wordt gesteund door de waarneming dat ook te vroeg geboren hetzelfde patroon volgen, ongeacht de intrauteriene leeftijd die zij bij de geboorte hebben. Vervolgens gaat de ontwikkeling door, om tenslotte een plateau te bereiken. De snelheid waarmee dit plateau wordt bereikt is echter sterk individueel verschillend en het tijdstip waarop het plateau bereikt wordt verschilt voor het desbetreffende nierfunctieonderdeel. De ontwikkeling van de glomerulaire filtratie is tot dusver het meest uitgebreid bestudeerd en hierover is in hoofdstuk I al gesproken.

Deze ontwikkeling is multifactorieel bepaald, waarbij de groei van de individuele glomerulus en de eigenschappen van de glomerulaire basale membraan, mede een rol spelen. Van de tubulaire functie-ontwikkeling weten we dat deze eveneens multifactorieel bepaald is en dat hier de groei van het tubulaire apparaat, gecombineerd met veranderingen in de capaciteit van de tubuluscellen, bepalend zijn. Hierbij komt nog de invloed van de intrarenale haemodynamische verhoudingen, waartoe de juxta-medullair gerichte intrarenale bloedverdeling, de veranderende fractie van de cardiac output die de nier doorstroomt en de veranderende intrarenale weerstand behoren. Sommige van de genoemde factoren zijn terug te vinden in de morfologische verhoudingen in de jonge nier, voor andere geldt dit niet. De jonge nier is overigens in het algemeen in staat om onder fysiologisch normale omstandigheden zijn taak te vervullen in het jonge individu. De marge van aanpassing aan veranderende omstandigheden lijkt echter smaller te zijn dan bij de volwassene.

De grote individuele variatie in de groei en ontwikkeling maken het opstellen van normen zeer moeilijk. Nog moeilijker is het om op verantwoorde wijze de bij het kind gevonden waarden te vergelijken met die van de volwassene, laat staan 'om te rekenen'. Men zou het meest gebaat zijn met groeicurves zowel voor groei in grootte als voor ontwikkeling in functie. Men hoeft de kort geleden verschenen groeicurves voor het Nederlandse kind maar te zien om zich de spreiding te realiseren: wanneer bijvoorbeeld de percentielcurve voor meisjes van 1-13 jaar wordt bekeken, blijkt dat het 2-jarige meisje op de 3e percentiellijn 82 cm lang is, op de 97e percentiellijn 94 cm, op de 50e percentiellijn 88 cm. Het verschil tussen 3e en 97e percentiellijn is 12 cm, d.w.z. de afwijking naar beide kanten van de 50e percentiellijn is bijna 7% van de norm op de 50e percentiellijn. Hodson e.a. (1962) ontwierpen reeds een groeicurve voor de nier, door metingen

te verrichten op gestandaardiseerde intraveneuze pyelogrammen en de maten te correleren aan de lichaamslengte, het lichaamsgewicht en het lichaamsoppervlak. Zij menen dat lichaamslengte de meest betrouwbare vergelijking mogelijk maakt, daar het lichaamsgewicht incidenteel kan variëren met voedings- en vochttoestand.

In het licht van deze beschouwingen hebben wij getracht de door ons gemeten aspecten van de nierfunctie te correleren met de groei van het kind. De door ons gekozen parameter is het lichaamsoppervlak. Dit leek een nauwkeuriger maat te zijn dan de leeftijd, aangezien immers in een groep kinderen van dezelfde leeftijd aanzienlijke verschillen in lichaamsafmeting kunnen voorkomen. In het lichaamsoppervlak zijn zowel lengte als gewicht verdisconteerd. Het is bekend dat de lengte een betere maat is voor de groei dan het gewicht. Anderzijds menen wij dat enkele van de gemeten functies mede beïnvloed worden door de grootte van de verschillende compartimenten in het lichaam, op een gegeven moment, en dat deze factoren beter door het gewicht worden vertegenwoordigd. Om deze reden is in de verschillende tabellen het lichaamsoppervlak vermeld bij die kinderen, bij wie een vergelijking tussen de groeicurves voor de verschillende groepen toelaatbaar werd geacht.

Achtereenvolgens worden nu besproken:

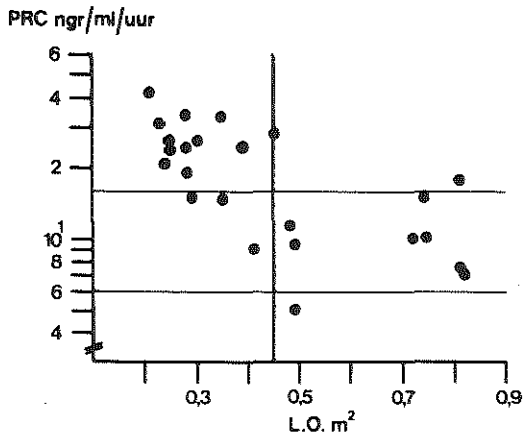
- het beloop van de plasma renine concentratie
- de veranderingen van de GFR, ERPF en FF
- de veranderingen van de natriumexcretie, en van de tubulaire rejectie van natrium, zowel voor de gehele 'controle' groep als voor de groep met coarctatie. In de groep met coarctatie zijn de kinderen ouder dan 1 jaar samen genomen met de zuigelingen in gecompenseerde toestand tijdens digoxine behandeling.

In figuur 20 is het beloop van de PRC bij de 'controle' groep uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in  $m^2$ , in figuur 21 hetzelfde voor de groep met coarctatie. Als verticale scheiding is aangegeven het lichaamsoppervlak van een kind van 1 jaar die op de 50e percentiellijn ligt naar lengte en gewicht. Zo'n kind is 76 cm lang, weegt 10 kg en heeft een lichaamsoppervlak van  $0.45 m^2$ . Uit de figuur blijkt dat de PRC aanvankelijk hoog is, met het toenemen van het lichaamsoppervlak daalt en bij lichaamsoppervlak  $0.45 m^2$  terecht komt tussen de voor volwassenen geldende normale waarden. In de groep met coarctatie is hetzelfde patroon te zien, maar de waarden liggen hoger, en hier zijn ook voorbij de grens van  $0.45 m^2$  nog waarden te zien die hoger liggen dan de volwassen norm. Voorbij lichaamsoppervlak  $0.60 m^2$  vallen de waarden voor PRC binnen de norm.

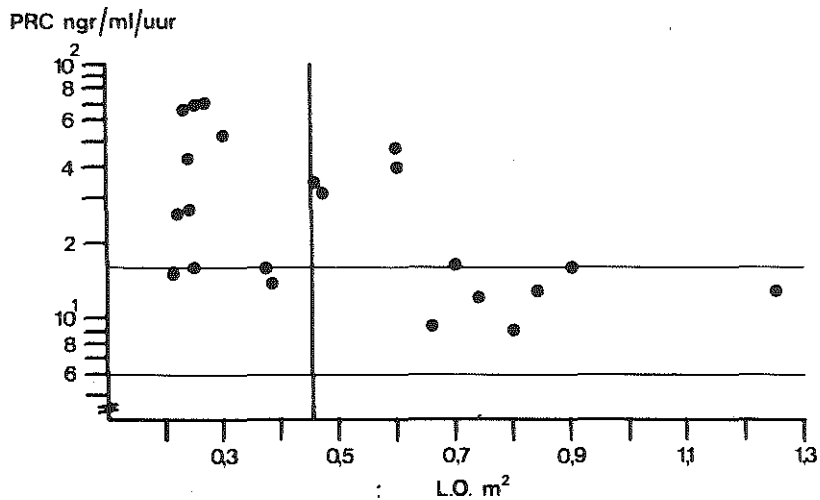
Op dezelfde wijze werd de GFR, de ERPF en de FF tegen lichaamsoppervlak uitgezet. Zoals te verwachten is bij de 'controle' groep een duidelijke verandering met de toeneming van het lichaamsoppervlak te zien. In de groep met coarctatie is hetzelfde patroon te herkennen; er is hoogstens een lichte afbuiging te zien (figuur 22, 23 en 24). GFR en ERPF stijgen, FF daalt.

Wanneer we het beloop van de natriumexcretie bezien, blijkt deze eveneens met toenemend lichaamsoppervlak te stijgen. Dit geldt voor de gehele 'controle' groep. In de groep met coarctatie is van een regelmatige stijging weinig sprake (figuur 25). Het verschil tussen beide groepen is nog sprekender wanneer de waarden voor tubulaire rejectie met elkaar worden vergeleken. In de 'controle' groep is een fraaie stijging, terwijl in de groep met coarctatie eerder een groepsgewijze rangschikking zichtbaar wordt op een variërend, maar verlaagd niveau (figuur 26). Deze bevindingen suggereren een invloed van de aangeboren coarctatie op de nierfunctie bij het kind. Het meest lijkt het vermogen tot natriumexcretie bij volumebelasting gestoord — dit is zowel bij zuigelingen als bij kinderen ouder dan 1 jaar verlaagd en dit verschijnsel lijkt te berusten op een onvermogen om de natriurese te doen toenemen.

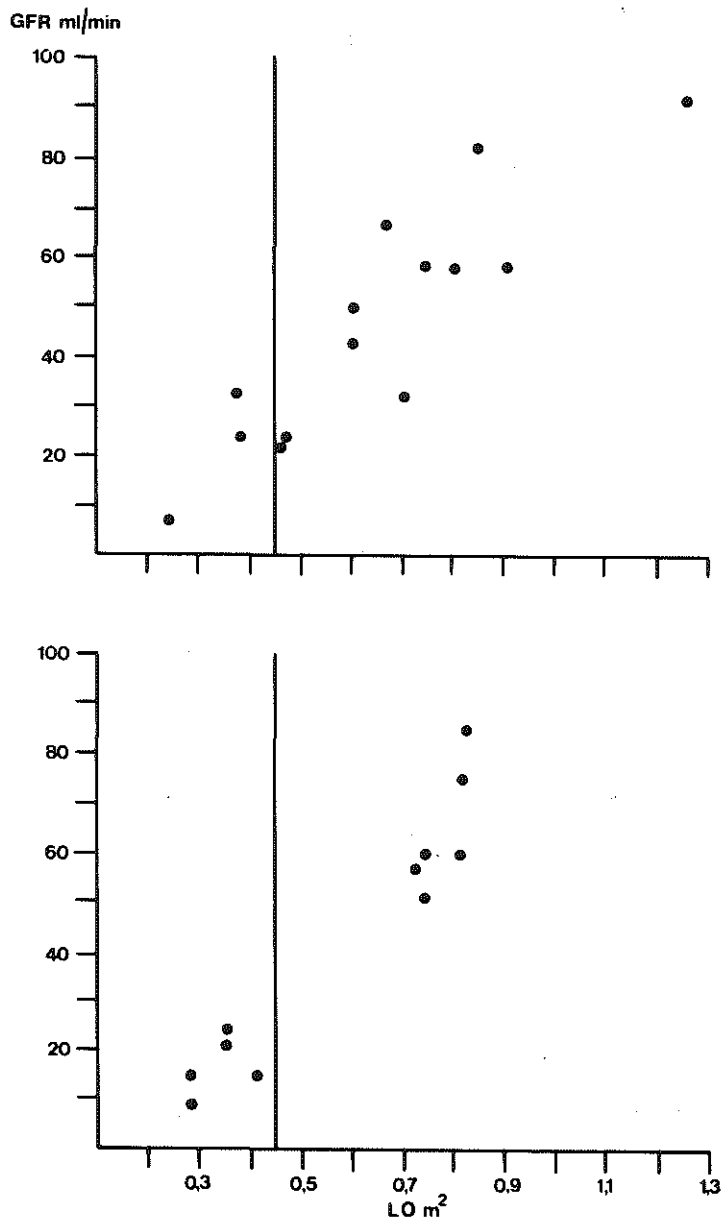




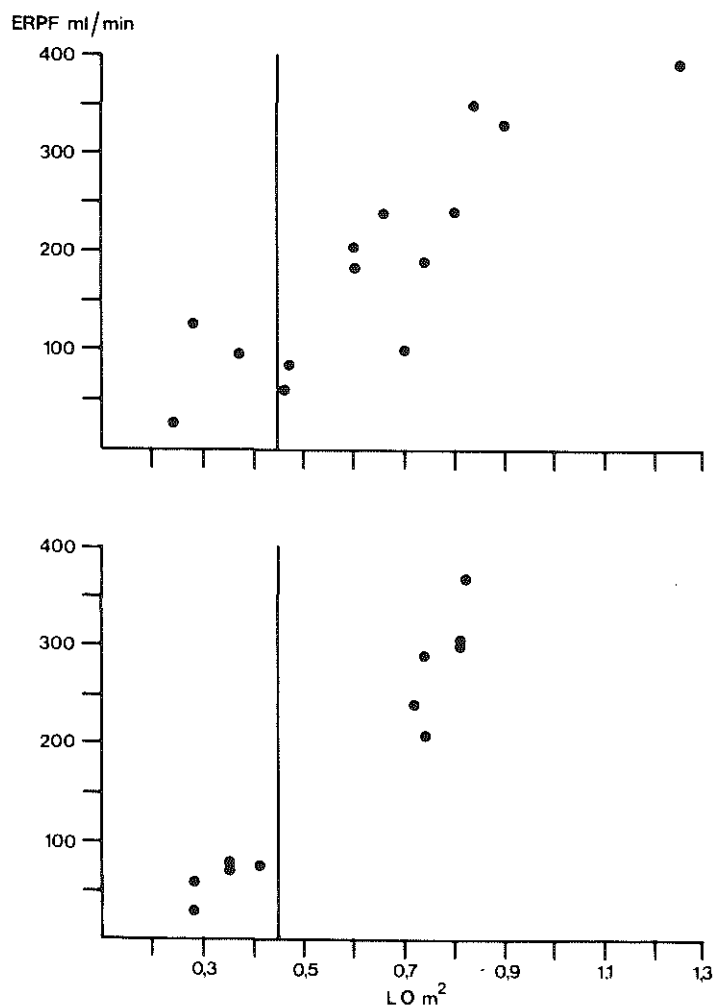
Figuur 20. Het beloop van de PRC tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>, bij de 'controle' groep.



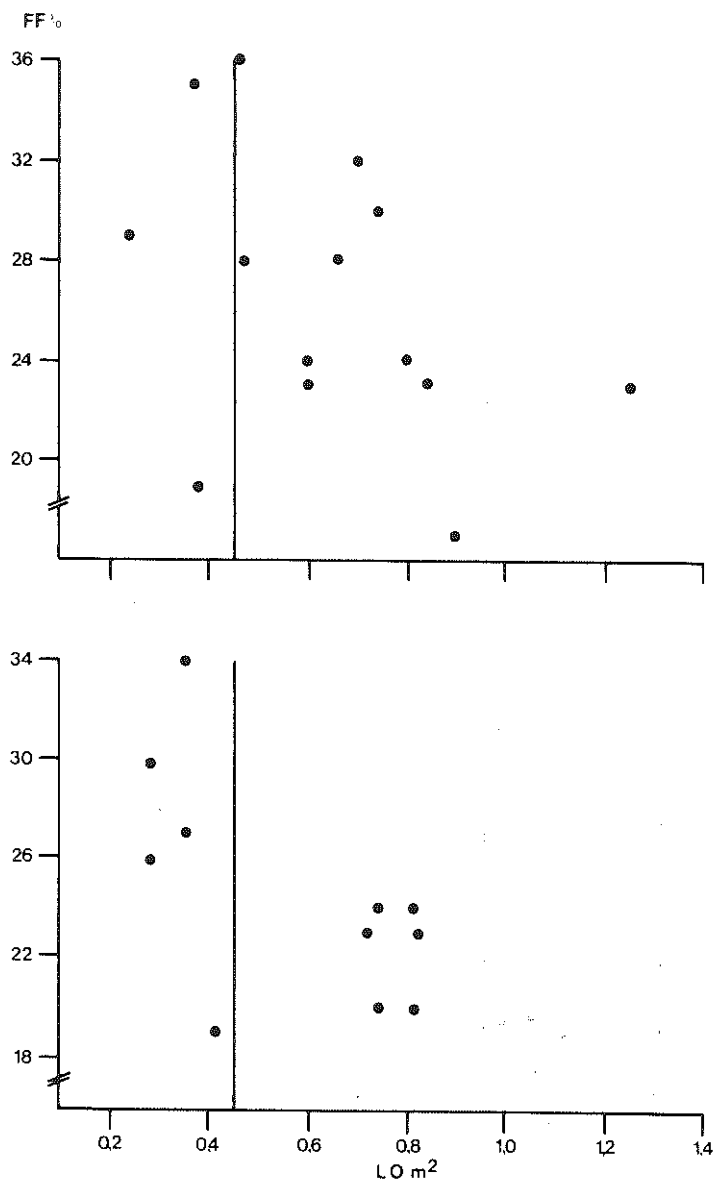
Figuur 21. Het beloop van de PRC tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>, bij de groep met coarctatie. Alle patiënten waren in gecompenseerde toestand.



Figuur 22. Het beloop van de GFR tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>. 'Controle' groep onder, groep met coarctatie boven. Alle patiënten waren in gecompenseerde toestand.

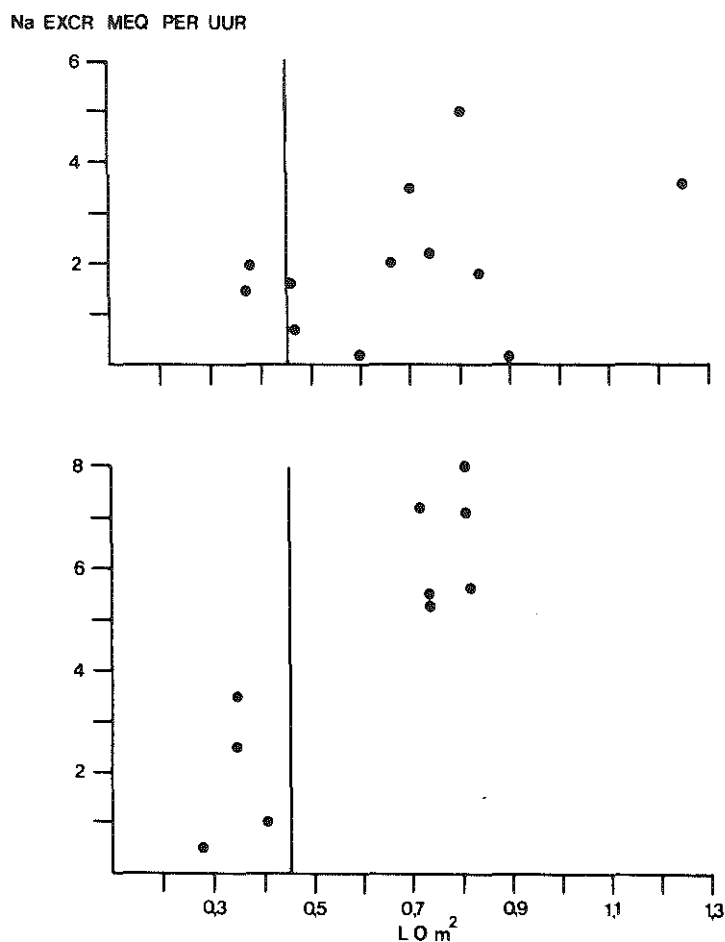


Figuur 23. Het beloop van de ERPF tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>. 'Controlé' groep onder, groep met coarctatie boven. Alle patiënten waren in gecompenseerde toestand.

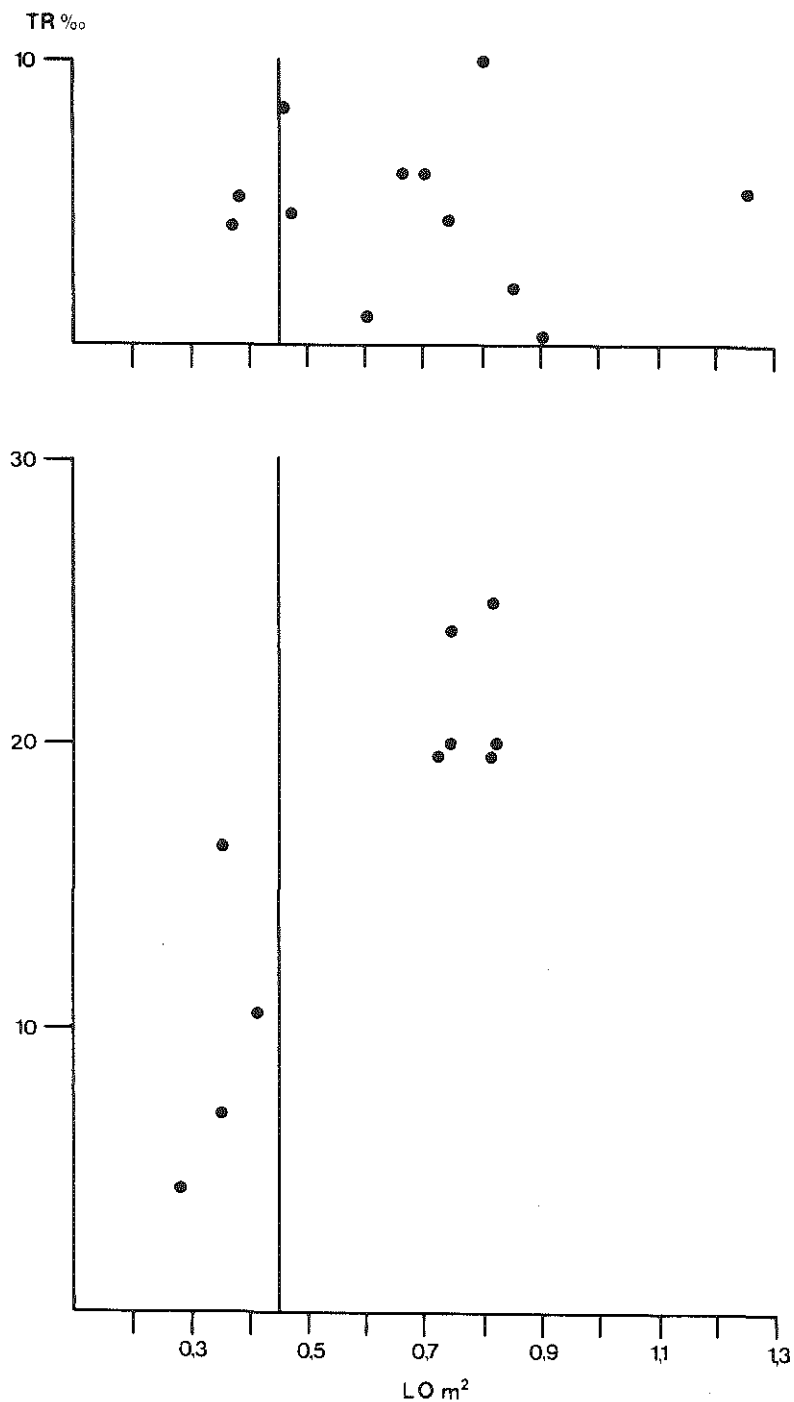


Figuur 24. Het beloop van de FF tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m². 'Controle' groep onder, groep met coarctatie boven. Alle patiënten waren in gecompenseerde toestand.

In tweede instantie lijkt de renine afgifte in verhoogde mate gestimuleerd, een verschijnsel dat bij het groeien van het kind geleidelijk verdwijnt, maar op latere leeftijd dan bij het normale kind. Tenslotte lijkt de glomerulaire filtratiesnelheid en de renale plasma doorstroming hoogstens iets lager uit te vallen, maar van een gestoorde functie mag niet gesproken worden. Wel is de filtratie fractie verhoogd.



Figuur 25. Het beloop van de natriumexcretie tijdens volume belasting uitgedrukt in meq per uur, tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>. 'Controle' groep onder, groep met coarctatie boven. Alle patiënten waren in gecompenseerde toestand.



Figuur 26. Het beloop van de TR voor natrium, uitgedrukt in ‰ van de 'filtered load' tijdens de groei, uitgezet tegen het lichaamsoppervlak. 'Controle' groep onder, groep met coarctatie boven. Alle patiënten waren in goed gecompenseerde toestand.

### c. Pathofysiologische achtergrond van de waargenomen verschijnselen.

Uit het voorgaande is gebleken dat coarctatio aortae een bepaalde invloed uitoefent op de nier. Dit is niet alleen het geval bij de zuigeling, waarbij men vaak ernstige verschijnselen vindt van hypertensie, decompensatio cordis en oedeem vorming, maar ook bij het oudere kind, dat geen verschijnselen heeft behalve een verhoogde bloeddruk in de bovenste lichaamshelft.

Men krijgt de indruk dat de normale veranderingen van de **plasma renine concentratie** in de ontwikkeling zich wel voltrekken, maar in vertraagd tempo en op hoger niveau dan bij het normale kind. Welke zijn nu de factoren die dit reactiepatroon doen ontstaan?

De afgifte van renine uit de juxta-glomerulaire cellen wordt in wezen door twee omstandigheden geconditioneerd: de druk in de afferente arteriole en de natrium stroom die de distale tubulus passeert op de plaats waar deze tubulus deel uitmaakt van het juxta-glomerulaire apparaat. De cellen in de wand van de afferente arteriole en de cellen in de wand van de distale tubulus fungeren elk op hun manier als receptor. De prikkel voor de cellen in de afferente arteriole wordt gevormd door de vullingsdruk in de afferente arteriole: deze cellen fungeren als baroreceptor. De cellen in de wand van de distale tubulus (macula densa) zijn gevoelig voor de natrium concentratie of de natrium hoeveelheid in de vloeistof in de distale tubulus. De groep onderzoekers rond Thirau (1967) heeft de aandacht gevestigd op de functie van de macula densa cellen als chemoreceptoren die de renine afgifte beïnvloeden. Zij menen dat verhoging van de natrium concentratie in de vloeistof in de distale tubulus de renine afgifte stimuleert. Hierin verschilden zij van mening met Vander e.a. (1965) die juist verlaging van de natrium concentratie als stimulus voor de renine afgifte aangaf. Recente onderzoekingen van Blaine e.a. (1970, 1971) hebben aangetoond dat de baroreceptieve functie van het juxta-glomerulaire apparaat aanwezig is, ook al kan de macula densa niet functioneren. Men deed experimenten met een nier waarbij de filtratie van urine door blokkering van de ureter en de nierarterie was stopgezet: een 'non-filtering' nier. Wanneer geen vloeistof langs de macula densa stroomde en een chemoreceptieve response dus was uitgesloten, bleek een dergelijke niet-filtrerende nier toch in staat tot toename van renine afgifte bij daarop gerichte prikkels, bij voorbeeld door verbloeding of constrictie van de arteria renalis. De baroreceptieve functie van het juxta-glomerulaire apparaat kon blijkbaar optreden zonder gelijktijdige prikkeling van het chemoreceptieve gedeelte.

Het is duidelijk dat de nier reageert op daling van de vullingsdruk in de afferente arteriolen door de baroreceptieve gevoeligheid van het juxta-glomerulaire apparaat. Dit mechanisme is al dikwijls onderzocht en beschreven bij toestanden van acute bloeddrukdaling, hetzij bij bepaalde ziekte-toestanden, of in een experiment. De onderzoekingen bij het kind met coarctatie maken waarschijnlijk dat ook in een dergelijke chronische en aangeboren situatie een invloed van de lagere bloeddruk op de nier kan worden waargenomen. Deze invloed uit zich in verhoging van de plasma renine concentratie, in het bijzonder gedurende het eerste levensjaar. Bij het oudere kind is deze verhoging van de plasma renine concentratie niet meer in absolute zin te vinden. Wel vindt significante daling van de plasma renine concentratie plaats na operatie. Het lijkt alsof na 1 à 2 jaar het organisme zich aanpast aan de situatie. De aanpassing kan haemo-dynamisch zijn, in het bijzonder door de ontwikkeling van collaterale circulatie. Deze kan al op jonge leeftijd, volgens sommigen al in de intrauteriene periode (Mathew e.a. 1972) worden gevonden. Het is te verwachten dat bij het kind op de leeftijd van 1-2 jaar al redelijke collaterale circulatie is ontwikkeld, met als gevolg een minder lage druk in de afferente arteriolen en een minder sterke prikkel tot afgifte van renine. Een andere verklaring zou aanpassing van het renine-angiotensine systeem zelf kunnen zijn. Yagi e.a. (1968) hebben beschreven dat in de situatie in het dierexperiment na enkele weken geen verhoogde plasma renine spiegel meer kon worden vastgesteld, terwijl wel bloeddrukverhoging in de bovenste lichaamshelft bleef bestaan. In onze patiënten is de situatie geheel anders: er bestaat een aangeboren coarctatie, die al in de intra-

uteriene periode van ontwikkeling aanwezig is geweest. Wij zagen dat bij kinderen van ca. 1½ jaar de plasma renine concentratie binnen de norm kwam, een tijdsverloop dat aanzienlijk verschilt van de tijd, die in het dierexperiment wordt aangegeven. Bij de leeftijd van 1-1½ jaar is de intrauteriene levensduur niet meegerekend: deze zou het interval tussen ontstaan van coarctatie en normalisering van de plasma renine concentratie nog verlengen. Waarschijnlijk is zowel bij het jonge als bij het oudere kind een prikkel tot verhoogde renine afgifte aanwezig. Bij het jonge kind stijgt daardoor de plasma renine concentratie hoger dan de voor de leeftijd normale concentratie. Bij het oudere kind zal door o.a. ontwikkeling van collaterale circulatie de prikkel tot renine afgifte minder sterk zijn. Worden echter de drukverhoudingen hersteld door operatie, dan blijkt dat de nier hierop reageert door een daling van de renine afgifte.

Een duidelijk verband tussen de bloeddruk aan respectievelijk arm en been in verschillende groepen en de gevonden waarden voor de PRC kan niet worden vastgesteld. Dit berust waarschijnlijk op het feit dat bloeddrukmeting zoals hier is verricht, zeker aan het been, een onnauwkeurige methode is, en niet voldoende betrouwbare informatie geeft over de juiste hoogte van de druk in de onderste lichaamshelft, en nog minder in de arteria renalis. Uit de tabellen en figuren blijkt overigens wel de soms zeer hoge bloeddruk in de arm bij de zuigeling en de bloeddrukverhoging in de arm bij het oudere kind. In fig. 2 en 2a is de stijging van PRC en bloeddruk in de arm te zien. Na operatieve correctie van de coarctatie stijgt de bloeddruk in de benen en de bloeddruk in de armen daalt (Fig. 4a). Echter werd slechts bij één van de zes geopereerde kinderen gezien dat de bloeddruk in de benen na de operatie hoger was dan die in de armen, zoals normaal het geval is. Bij de andere vijf was de bloeddruk in de benen gelijk aan of iets lager dan die in de armen. Het viel op dat vóór operatie de bloeddruk in de benen in de meeste gevallen 80-90 mm Hg bedroeg; in de groep zuigelingen met coarctatie in gecompenseerde toestand met digoxine behandeling was de gemiddelde bloeddruk in het been 83 mmHg, in de groep kinderen met coarctatie ouder dan 1 jaar 87 mmHg. Deze waarden liggen zeer dicht bij elkaar en de verwachte stijging met de leeftijd is afwezig. De vraag doet zich voor of deze bloeddruk van ca. 85 mmHg in het been een maat is voor een drukniveau dat in de nier een juist nog normale filtratie toestaat. Een dergelijk bloeddrukniveau zou op jonge leeftijd voornamelijk door middel van het renine-angiotensine systeem worden gehandhaafd. Bij het oudere kind zou door de ontwikkeling van collaterale circulatie naar verhouding minder stimulatie van het renine-angiotensine systeem nodig zijn. De stimulatie van het renine-angiotensine systeem heeft in de bovenste lichaamshelft sterke hypertensie ten gevolge, met kans op decompensatie van het hart en vasculaire accidenten in cerebro. Verwacht mag worden dat ook de volume regulatie op een zodanige wijze wordt beïnvloed, dat de verhoging van de bloeddruk mede hierdoor op een hoger niveau wordt gehandhaafd. Door verschillende factoren, deels van fysische, deels van hormonale aard, wordt gestreefd naar een toeneming van water- en natrium terugresorptie. Hierop wordt verder in dit hoofdstuk nader ingegaan.

De invloed van de coarctatie in het proces van groei en ontwikkeling van de nier ten aanzien van de renine afgifte is moeilijk te bepalen. Een vraag die ons nog bezighoudt is de plaats waar de renine afgifte plaatsheeft in de jonge nier, zowel bij normale zuigelingen als bij zuigelingen met coarctatie.

Bij volwassenen neemt men aan dat de juxta-glomerulaire apparaten van de meer naar buiten gelegen corticale glomeruli het sterkst reageren met afgifte van renine op daartoe gerichte prikkels. Dit zou aansluiten bij de bevinding dat bij bloeddrukdaling de buitenste schorsdoorbloeding afneemt, en de bloedstroom meer naar de juxta-medullaire zone wordt gericht. Toch zijn ook de juxta-medullaire juxta-glomerulaire apparaten in staat tot renine afgifte. De vraag welke juxta-glomerulaire apparaten in de jonge nier het meest verantwoordelijk zijn voor de renine afgifte is nog niet met zekerheid beantwoord. Bekend is dat de ontwikkeling van de niet in centrifugale richting plaatsheeft. Hiermee wordt bedoeld dat op jonge leeftijd de juxta-



medullaire nefronen een verder stadium van ontwikkeling hebben dan de meer naar buiten liggende corticale nefronen, en ook een groter aandeel aan de totale nierfunctie leveren. De bloedverdeling in de jonge nier is ook meer juxta-medullair gericht. De vraag doet zich voor of deze juxta-medullair gerichte bloedverdeling een zodanig hypoperfusie in de buitenste schors veroorzaakt dat de corticale juxta-glomerulaire apparaten tot renine afgifte worden gestimuleerd, hetgeen de relatief hogere plasma renine spiegels bij de zuigeling zou kunnen verklaren. Dit mechanisme zou door coarctatie versterkt kunnen worden. Een andere mogelijkheid is dat de buitenste corticale juxta-glomerulaire apparaten hiertoe nog niet in staat zijn, en dat de renine afgifte in de jonge nier hoofdzakelijk in de juxta-medullaire juxta-glomerulaire apparaten plaatsheeft, gestimuleerd door de relatief lage bloeddruk.

De **reactie op volumebelasting** ten aanzien van de natriumuitscheiding is gestoord. In hoofdstuk I, A.4. is reeds melding gemaakt van de verandering in de natriurese die optreedt bij volume belasting. Genoemd zijn de experimenten van Berliner e.a. (1968), die bij honden een toename van de natriumuitscheiding waarnam wanneer hij de dieren een volume belasting gaf van isotone of hypertone natrium chloride oplossing. De toename in de natriumuitscheiding werd veroorzaakt door een afname van de fractionele terugresorptie en deze was niet afhankelijk van de grootte van de glomerulaire filtratie snelheid en evenmin van de absolute hoeveelheid natrium die uit de glomerulus de proximale tubulus binnenkwam. Ook bij lage glomerulaire filtratie snelheid werd deze versterking van de natriurese bij volume belasting waargenomen (Slatopolsky e.a. 1968), terwijl verhoging van de glomerulaire filtratie snelheid zonder gelijktijdige volume belasting wel een toename van de natriumuitscheiding gaf (Lindheimer e.a. 1967), maar naar verhouding veel geringer.

Uit deze waarnemingen blijkt dat toename van natriumuitscheiding een normale reactie is in geval van volume belasting en dat deze toename niet in hoofdzaak afhangt van de glomerulaire filtratie snelheid. Er moet dus in het tubulaire gedeelte van het nefron een verandering optreden in een of meerdere van de processen die de netto terugresorptie van de natrium in de tubulus regelen. In het kader van latere onderzoeken is de aandacht in dit opzicht allereerst op de proximale tubulus gevallen. Bekend is dat de terugresorptie van water en natrium in de proximale tubulus verloopt onder invloed van oncotische en hydrostatische factoren (zie hoofdstuk I, A.). Van belang is voor ons de waarneming dat stijging van de hydrostatische druk in de peritubulaire capillairen de terugresorptie afremt. Deze waarneming is ook gedaan bij patiënten met benigne hypertensie (hoofdstuk I, A.5., Schalekamp e.a. 1971). Bij deze mensen was de reactie op volume belasting versterkt aanwezig, zodat zij nog meer toename van de natriumuitscheiding vertoonden dan 'controle' personen.

Deze invloed van de bloeddruk, d.w.z. van de druk in de arteria renalis en de daarmee samenhangende druk in de afferente arteriole en het peritubulaire capillaire vaatbed is van betekenis in verband met de reactie van patiënten met coarctatie op een volume belasting. Wanneer bij hen de hydrostatische druk in de peritubulaire capillairen lager zou zijn dan bij 'controle' personen en tijdens volume belasting niet evenzeer zou stijgen als bij 'controle' personen, zou bij hen een relatief geringere natriurese mogen worden verwacht. Wij hebben gevonden dat dit inderdaad het geval is: bij volume belasting door toediening van hypertone natrium chloride oplossing vertonen de 'controle' personen een significant hogere natriumuitscheiding dan de patiënten met coarctatie. Wanneer de patiënt met coarctatie al in staat is om de hydrostatische druk tijdens volume belasting in het peritubulaire vaatbed te verhogen, dan blijft hij hierin toch achter bij de 'normale controle' persoon. Het vermoeden dat ook in onze groepen de natriumuitscheiding in eerste instantie door een tubulaire reactie werd veroorzaakt wordt gesteund door de bevinding dat de natriumexcretie weinig samenhangt met de gefiltreerde hoeveelheid natrium die de proximale tubulus binnenkomt, maar in veel sterkere mate met de fractionele natrium rejectie, respectievelijk terugresorptie in de tubulus.

Vervolgens moeten wij ter discussie stellen of de coarctatie nog op andere wijze of/en op andere plaatsen in het tubulaire apparaat invloed kan hebben, zodanig dat de natriumuitscheiding wordt beïnvloed.

In het voorafgaande is de neiging tot verhoging van de plasma renine concentratie besproken en de stimulering van het renine-angiotensine systeem die bij de patiënten met coarctatie aanwezig is.

In hoofdstuk I, A. is besproken dat angiotensine ook invloed kan hebben op de natrium-uitscheiding: het effect bleek samen te hangen met de dosering. Bij lagere doses angiotensine wordt afname van de natriumuitscheiding gezien, door vermindering van glomerulaire filtratie. Bij hogere doses neemt de uitscheiding juist toe, door bloeddrukverhoging en diensgevolge verhoging van de peritubulaire hydrostatische druk. In onze gevallen werd verminderde natriurese gezien, die echter niet bleek samen te hangen met de glomerulaire filtratie van natrium, zodat een angiotensine effect onwaarschijnlijk is. Het effect van hogere doses angiotensine in de zin van versterkte natriurese was in onze gevallen in het geheel niet aanwezig. We mogen veronderstellen dat bij patiënten met coarctatie, die een verhoogde plasma renine spiegel hebben, ook een verhoging van de angiotensine activiteit bestaat. Deze zal mogelijk via de glomerulaire filtratie de hoeveelheid natrium, welke ter beschikking komt aan de proximale tubulus, lager doen zijn. Wij hebben gezien dat bij de patiënten met coarctatie de glomerulaire filtratie snelheid wel gemiddeld lager was dan bij de 'controle' groep, echter zonder significant daarvan te verschillen. Zo er al invloed van het angiotensine is op de natriumuitscheiding, dan is te verwachten dat deze gering is en niet manifest wordt door een veel sterkere invloed van specifiek tubulaire aard.

Verhoogde activiteit van het renine-angiotensine systeem ten aanzien van aldosteron is niet aangetoond. Aperia e.a. (1973) bepaalden bij enkele kinderen vóór en na operatie van coarctatie de aldosteronuitscheiding en vonden bij allen normale waarden. Wij deden een prae-operatieve aldosteron bepaling in de urine bij de patiënten 052 en 056. Beiden hadden een voor de leeftijd normale uitscheiding van aldosteron. Beiden hadden ook een normale plasma renine concentratie (9.5 ngr/ml/uur bij patiënt 052, 9.0 ngr/ml/uur bij patiënt 056), bij beiden was echter wel een lage natriumuitscheiding met lage fractionele tubulaire rejectie: Na excretie 5.3. meq/uur/1.73 m<sup>2</sup>, TR 6.1‰ bij patiënt 052, Na excretie 10.7 meq/uur/1.73 m<sup>2</sup>, TR 10.1‰ bij patiënt 056. Hoewel deze waarnemingen een verhoogde natrium terugresorptie in de distale tubulus door verhoogde uitwisseling van natrium en kalium onder invloed van aldosteron niet aantonen, is het toch niet uitgesloten dat er een verhoogd aldosteron effect bestaat.

Uit de onderzoeken van Eknoyan e.a. (1967) en Buckalew e.a. (1970) is meer bekend geworden over de wijze waarop de terugresorptie van natrium in de lis van Henle samenhangt met de mate van terugresorptie van natrium in de proximale tubulus. Wanneer de natrium terugresorptie selectief werd geblokkeerd in de proximale tubulus door toediening van een diureticum, zag men de proportionele terugresorptie van natrium in het opstijgende been van de lis van Henle toenemen. Men meende dat de mate van terugresorptie van natrium in de lis van Henle direct afhing van de hoeveelheid natrium die werd aangeboden vanuit de proximale tubulus. In het beschreven geval zag men de vrije water clearance toenemen. Dit wees op een verhoudingsgewijze toename van natrium terugresorptie ten opzichte van water, hetgeen in het opstijgende been van de Henlese lis gebeurt. Wanneer de hoeveelheid natrium in de vloeistof die uit de proximale tubulus kwam verhoogd werd door middel van een volume belasting, zag men deze proportionele toename van de natrium terugresorptie in het opstijgende been van de lis van Henle niet optreden. De vrije water clearance bleef in dat geval onveranderd. De onderzoekers menen dat het effect van volume expansie niet alleen in de proximale tubulus merkbaar is door verminderde terugresorptie van natrium en water, maar ook in de lis van Henle door uitblijven

van de proportionele toename van natrium terugresorptie. Door beide effecten zal de natriumuitscheiding bij volume expansie toenemen.

Bij onze 'controle' groep mogen we verwachten dat zij reageren op de volume belasting zoals boven is beschreven: verminderde terugresorptie van natrium en water in de proximale tubulus, gevolgd door uitblijven van proportionele stijging van de terugresorptie in de lis van Henle. Het uiteindelijke resultaat is toename van de uitscheiding van natrium en gelijk blijven van de vrije water clearance. We hebben reeds gezien dat de natriumuitscheiding bij de patiënten met coarctatie significant lager was dan bij de 'controle' personen. Berekening van de diurese snelheid, de osmolaliteits clearance en de vrije water clearance voor de verschillende groepen zou mogelijk informatie kunnen geven over het gedrag van de Henlese lis ten opzichte van de natrium terugresorptie. Het is bij het uitvoeren van de proef niet mogelijk geweest om betrouwbare blanco urinemonsters op te vangen. Bij het merendeel van de kinderen was blaaslediging op verzoek vóór de proef begon niet uitvoerbaar. Daardoor werd na het inbrengen van de catheter een hoeveelheid urine verkregen, die deels al langere tijd in de blaas was verzameld. Wij gebruikten daarom het eerste half uur om de drainage van de blaas op gang te krijgen en begonnen daarna aan de vijf-uur verzameling. De eerst verkregen urine was echter niet als uitgangsmonteer te gebruiken.

Wat betreft de gegevens over de periode van 5 uur: bij vergelijking van de 'controle' groep met de groep met coarctatie blijkt de diurese per uur, gecorrigeerd naar lichaamsoppervlak, voor de 'controle' groep gemiddeld  $151 \text{ ml/uur/1.73 m}^2$  te bedragen ( $n=9$ ), voor de groep met coarctatie gemiddeld  $132.6 \text{ ml/uur/1.73 m}^2$  ( $n=11$ ). Er is een gering verschil, de groep met coarctatie heeft gemiddeld een lagere diurese, het verschil is niet significant. De osmolaliteits clearance bleek in de 'controle' groep gemiddeld  $199 \text{ ml/uur/1.73 m}^2$  te bedragen, in de groep met coarctatie gemiddelde  $143.4 \text{ ml/uur/1.73 m}^2$ . Het verschil is hier significant:  $P < 0.05$ . Bij de berekening van de vrije water clearance blijkt dat de meeste kinderen gedurende de 5-uurs periode een negatieve vrije water clearance hebben: in de 'controle' groep 7 van een totaal van 9, in de coarctatie groep 5 van een totaal van 11. De hydratietoestand is bij hen blijkbaar niet zodanig geweest dat zij vrij water hebben kunnen uitscheiden. Wanneer we de weinige kinderen met positieve vrije water clearance apart beschouwen (2 kinderen in de 'controle' groep, 6 kinderen in de coarctatie groep), blijkt dat hier de kinderen met coarctatie een hogere diurese, een gelijke osmolaliteits clearance en een hogere vrije water clearance hebben. De groepen zijn dermate klein dat een verklaring van de bevindingen uitsluitend speculatief kan zijn. De bevindingen pleiten ervoor, dat het verschil in reactie ten aanzien van de natriumuitscheiding bij kortdurende volume belasting tussen 'controle' personen en patiënten met coarctatie in hoofdzaak gelegen is in een verschillend gedragspatroon van de proximale tubulus. Dit verschillend gedrag hangt zeer waarschijnlijk samen met de laag-normale bloeddruk in de onderste lichaams-helft, die weerspiegeld wordt in een laag-normale druk in het peritubulaire capillaire vaatbed en die niet toeneemt wanneer volume belasting wordt gegeven. Het is niet uitgesloten dat ook in de lis van Henle invloed van de volume belasting merkbaar is, althans bij de 'controle' personen. Bij hen zou de terugresorptie van natrium ter plaatse nogmaals worden verminderd met als gevolg een versterking van het natriuretisch effect van de volume belasting. Deze reactie van de lis van Henle zou in het geval van coarctatie veel minder zijn. De neiging tot retentie van water en zout zou op deze wijze in het gehele tubulaire apparaat een rol spelen.

Naar aanleiding van het voorafgaande moet de vraag gesteld worden hoe de nier van de patiënt met coarctatie onder 'normale' omstandigheden de natriumexcretie regelt. Mogelijk is ten eerste de glomerulaire filtratie snelheid laag-normaal, met als gevolg een laag-normaal aanbod van natrium aan de proximale tubulus. Hier zal de terugresorptie van water en natrium hoger dan normaal zijn. De vloeistof die de lis van Henle binnenkomt zal een laag natriumgehalte hebben, waaruit in het opstijgende been een bepaalde fractie wordt teruggeresorbeerd. De netto uit-

scheiding van de natrium zal laag zijn. Verwacht mag worden dat de nier zal streven naar een evenwichtige natriumbalans van het lichaam. Ten einde deze balans te handhaven moeten glomerulo-tubulaire evenwichten zich aanpassen. Het blijkt echter dat deze evenwichten verstoord kunnen worden door invloeden die onder normale omstandigheden geen verstoring zouden geven. De marge waarbinnen aanpassing mogelijk is lijkt smaller. Dit geldt in de eerste plaats voor de zuigeling, en dit vormt de achtergrond van het klinische beeld bij de zuigeling met coarctatie, waar vaak ernstige water- en natriumretentie wordt gezien. Ook het oudere kind met coarctatie blijkt echter een duidelijke stoornis te hebben ten aanzien van zijn capaciteit tot natriumuitscheiding bij volume belasting. Dit zou kunnen betekenen dat er steeds een verhoogde neiging tot water- en zoutretentie is, mogelijk teneinde de bloeddruk te handhaven. Dit heeft voor de praktijk betekenis: men moet rekening houden met een verhoogde neiging tot natriumretentie op grond van het hierboven beschreven mechanisme.

Een vraag blijft nog waarom de capaciteit tot natriumuitscheiding zich slechts ten dele herstelt na operatie. Aperia e.a. (1973) beschrijven enkele postoperatieve onderzoeken, waar de postoperatieve reactie op een belasting met natriumchloride een stijging van de natriumuitscheiding te zien gaf. Zij geven niet aan of deze stijging de natriumuitscheiding tot in het normale gebied bracht. In onze groep is dat niet het geval, terwijl tussen operatie en postoperatief onderzoek een aantal maanden was gelegen. We kunnen speculeren over de vraag of hier ook na een geslaagde operatie nog haemodynamische factoren aanwezig zijn die invloed hebben. Belangrijk is hierbij ook het feit dat de bloeddruk in de benen zelden hoger wordt dan die in de armen bij de geopereerde patiënt. Misschien blijft er langere tijd een stoornis in de extrarenale of intrarenale haemodynamiek over, die tot uiting komt in een gestoorde reactie op volume belasting. In dit verband is onderzoek op langere termijn noodzakelijk.

## TABELLEN

Tabel 1. PRC bij 'controle' zuigelingen.

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Diagnose	Bloeddruk mm Hg	PRC ngr/ml/uur
001	1¼ mnd	j	0.24	urine­weginfectie	85/—	21
002	1½ mnd	m	0.23	dystrofie		32
				pneumonie		
003	2 mnd	j	0.21	gastroenteritis	125/70	42
004	2½ mnd	j	0.29	gastroenteritis	95/50	15
005	3½ mnd	j	0.25	gastroenteritis	90/—	23
006	4 mnd	m	0.28	gastroenteritis	120/80	18
002	4½ mnd	m	0.28	pneumonie		34
007	5 mnd	j	0.28	dystrofie	110/—	26
008	6 mnd	j	0.30	dystrofie	130/—	26
009	8 mnd	m	0.41	dystrofie	110/—	9.0
010	9 mnd	j	0.35	dystrofie		15
				otitis media		
011	9 mnd	j	0.45	urine­weginfectie	90/45	28
012	10 mnd	m	0.35	dystrofie	110/—	34
013	10 mnd	m	0.39	luchtweginfectie	90/60	26

Tabel 2. PRC bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar.

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Diagnose	Bloeddruk mm Hg	PRC ngr/ml/uur
020	2 jr	m	0.49	urine­weginfectie	95/60	9.5
021	2½ jr	m	0.48	gastroenteritis	85/50	13
022	3 jr	m	0.49	gastroenteritis	100/60	5.0
023	4¼ jr	m	0.72	urine­weginfectie	95/65	10
024	4½ jr	j	0.74	haematurie	120/75	15
025	4½ jr	j	0.74	haematurie	120/80	10
026	4½ jr	j	0.82	urethraklep	110/75	7.0
027	7 jr	m	0.81	urethrastenose	110/90	7.5
028	8 jr	m	0.81	urethrastenose	105/65	18

**Tabel 3.1 Plasma renine concentratie bij zuigelingen met coarctatie tijdens decompensatie cordis en tijdens behandeling met digoxine en Lasix.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Bevestiging diagnose mm Hg	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
030	5 dg	m	obductie	80/—	60	40
031	2 wk	j	operatie	130/—	70	104
032	3 wk	m	angiocardio- grafie	155/—	110	19
033	3 wk	j	operatie	115/—	45	75
034	4 wk	j	klinisch	175/—	100	184
035	4 wk	j	operatie	170/—	70	27
036	4 wk	j	operatie	170/—	90	120
037	5 wk	m	operatie	150/—	80	160

**Tabel 3.2 Plasma renine concentratie bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie van het hart en tijdens behandeling met digoxine en Lasix.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Bevestiging diagnose	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
038	4 wk	m	obductie	125/—	70	640
037	7 wk	m	operatie	140/—	?	115
037	8 wk	m		185/90	?	140
035	4½ wk	j	operatie	170/100	70	130
035	6 wk	j		190/70	75	105
035	10 wk	j		175/—	65	53

**Tabel 3.3 Plasma renine concentratie bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie van het hart en tijdens behandeling met digoxine en Aldactone.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Bevestiging diagnose	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
032	6 wk	m	angiocardio- grafie	190/—	100	98
035	11 wk	j	operatie	170/—	?	105
035	13 wk	j		180/—	?	140
033	5 wk	j	operatie	170/—	90	210
033	13 wk	j		135/70	?	130
039	7 mnd	j	operatie	180/120	80	100
039	7½ mnd	j		190/—	?	260

**Tabel 3.4 Plasma renine concentratie bij zuigelingen met coarctatie tijdens compensatie van het hart en tijdens behandeling met digoxine.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Bevestiging diagnose	LO m <sup>2</sup>	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
040	4 wk	j	operatie	0.23	90/—	60	68
040	8 wk	j		0.24	130/—	75	43
031	8 wk	j	operatie	0.25	200/—	90	69
041	8 wk	m	klinisch	0.24	165/—	75	27
042	10 wk	m	operatie	0.21	110/—	90	15
042	13 wk	m		0.22	105/—	85	26
043	13 wk	m	klinisch	0.25	150/—	90	16
035	3½ mnd	j	operatie	0.27	190/90	?	69
033	4½ mnd	j	operatie	0.30	140/85	?	53
033	11½ mnd	j		0.46	160/75	100	35

**Tabel 4 Plasma renine concentratie bij kinderen ouder dan 1 jr met coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Diagnose bevestigd	LO m <sup>2</sup>	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
050	1½ jr	m	operatie	0.47	180/105	110	30
051	3 jr	j	operatie	0.60	130/85	45	39
052	3½ jr	j	operatie	0.66	130/70	90	9.5
053	4 jr	j	operatie	0.70	140/110	?	16
054	4½ jr	m	operatie	0.60	115/90	85	47
055	5 jr	j	operatie	0.74	115/80	90	12
056	6 jr	j	operatie	0.80	140/80	90	9
057	6½ jr	j	operatie	0.84	120/70	85	13
058	6½ jr	m	operatie	0.90	130/100	100	16
059	12 jr	m	operatie	1.25	125/70	90	13

**Tabel 5 Plasma renine concentratie bij kinderen met coarctatie na operatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	Postop.	LO m <sup>2</sup>	Bloeddruk arm mm Hg	Bloeddruk been mm Hg	PRC ngr/ml/uur
033	1½ jr	j	6 mnd	0.52	120/80	115	14
050	2 jr	m	6 mnd	0.50	140/80	140	10
051	3½ jr	j	4 mnd	0.60	110/80	100	11
053	4½ jr	j	4 mnd	0.70	120/75	115	16
054	5 jr	m	5 mnd	0.63	100/80	100	38
058	7 jr	m	6 mnd	0.92	110/70	120	10



**Tabel 6. Dosering I125 thalamaat en I131 hippuran ter bepaling van GFR en ERPF bij kinderen.**

Duur van de proef: 1¼ uur, onder voortdurende blaas drainage met catheter.

Gewicht kind	I125 thalamaat		I131 hippuraan		Totaal thal. µC	Toegediend hipp. µC
	Priming dosis	Onderhoudsdosis	Priming dosis	Onderhoudsdosis		
- 12.4 kg	2.0 µC	1.2 µC / uur	4 µC	2.4 µC / uur	4.100	8.200
12.5 - 14.9 kg	2.5 µC	1.5 µC / uur	5 µC	3.0 µC / uur	5.125	10.250
15.0 - 19.9 kg	3 µC	1.8 µC / uur	6 µC	3.6 µC / uur	6.150	12.300
20.0 - 24.9 kg	3.5 µC	2.1 µC / uur	7 µC	4.2 µC / uur	7.175	14.350
25.0 - kg	4.0 µC	2.4 µC / uur	8 µC	4.8 µC / uur	8.200	16.400

**Stralingsdosis door thalamaat en hippuraan, en door intraveneuse pyelografie.**

	Ovaria mräd.	I125 thalamaat			Ovaria mräd.	I131 hippuraan			IVP Ovaria mräd.
		Gehele lichaam mräd.	Nieren mräd.	Blaas mräd.		Gehele lichaam mräd.	Nieren mräd.	Blaas mräd.	
- 12.4 kg	0.0410	0.0656	0.1107	0.451	0.1886	0.697	1.558	6.56	50 per foto
12.5 - 14.9 kg	0.0512	0.0717	0.1281	0.538	0.2562	0.769	1.845	7.69	
15.0 - 19.9 kg	0.0615	0.0676	0.1353	0.541	0.3567	0.713	1.845	7.87	
20.0 - 24.9 kg	0.0753	0.0646	0.1363	0.538	0.4305	0.646	1.865	7.46	
25.0 kg	0.0902	0.0656	0.1476	0.590	0.4920	0.689	1.968	8.04	

**Tabel 7. Glomerulaire filtratiesnelheid, effectieve renale plasma doorstroming en filtratie factor bij 'controle' zuigelingen.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	GFR ml/min	GFR 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	ERPF ml/min	ERPF 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	FF %
002	4½ mnd	m	0.28	15.3	93.6	57.8	354.8	26
007	5 mnd	j	0.28	9.2	56.4	31.2	191.5	29
009	8 mnd	m	0.41	14.8	62.2	75.3	315.5	19
010	9 mnd	j	0.35	21.6	105.8	77.5	380.5	27
012	10 mnd	m	0.35	24.5	120.0	71.9	353.0	34

**Tabel 8. Glomerulaire filtratiesnelheid, effectieve renale plasma doorstroming en filtratie factor bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	GFR ml/min	GFR 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	ERPF ml/min	ERPF 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	FF %
023	4½ jr	m	0.72	57.1	136.0	239.6	570.1	23
024	4½ jr	j	0.74	51.5	119.3	208.0	482.5	24
025	4½ jr	j	0.74	60.6	140.4	291.0	675.1	20
026	4½ jr	j	0.82	85.1	177.9	368.4	769.9	23
027	7½ jr	m	0.81	60.5	128.1	297.1	629.8	20
028	8 jr	m	0.81	75.1	159.2	305.5	647.6	24

**Tabel 9. Glomerulaire filtratiesnelheid, effectieve renale plasma doorstroming en filtratie fractie bij zuigelingen met coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	GFR ml/min	GFR 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	ERPF ml/min	ERPF 1.73 m <sup>2</sup> ml/min	FF %
040	8 wk	j	0.24	7.2	51.5	24.1	172.5	29
044	9 mnd	j	0.38	24.4	110.0	124.8	564.0	19
037	11 mnd	m	0.37	33.1	153.3	93.3	432.6	35
033	11 mnd	j	0.46	21.8	81.1	59.2	220.8	36

**Tabel 10. Glomerulaire filtratiesnelheid, effectieve renale plasma doorstroming en filtratie fractie bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	GFR ml/min	GFR	ERPF ml/min	ERPF	FF %
					1.73 m <sup>2</sup> ml/min		1.73 m <sup>2</sup> ml/min	
050	1½ jr	m	0.47	24.3	88.5	84.8	309.3	28
051	3 jr	j	0.60	49.9	142.5	205.1	586.5	24
052	3½ jr	j	0.66	67.5	175.3	240.4	625.0	28
053	4 jr	j	0.70	32.4	79.2	98.8	242.0	32
054	4½ jr	m	0.60	43.3	123.8	184.7	528.0	23
055	5 jr	j	0.74	58.6	136.0	192.6	446.7	30
056	6 jr	j	0.80	58.1	124.9	238.7	513.2	24
057	6½ jr	j	0.84	82.0	167.2	345.9	705.6	23
058	6½ jr	m	0.90	58.1	110.9	332.1	634.3	17
059	12 jr	m	1.25	92.5	126.7	385.9	528.6	23

**Tabel 11. Glomerulaire filtratiesnelheid, effectieve plasma doorstroming en filtratie fractie bij kinderen na operatieve correctie van coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	GFR ml/min	GFR	ERPF ml/min	ERPF	FF %
					1.73 m <sup>2</sup> ml/min		1.73 m <sup>2</sup> ml/min	
033	1½ jr	j	0.52	35.8	117.9	159.3	525.6	22
050	2 jr	m	0.50	38.4	132.0	128.6	442.3	29
051	3½ jr	j	0.60	52.7	150.7	247.2	706.9	21
053	4½ jr	j	0.70	66.9	163.9	217.8	533.6	30
054	5 jr	m	0.63	48.6	132.8	228.3	623.1	21
058	7½ jr	m	0.92	89.4	166.2	472.7	879.7	18

**Tabel 12. Natriumuitscheiding tijdens volumebelasting met hypertone NaCl oplossing bij controle zuigelingen.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Na excr. uur meq	Na excr.	GFR ml/min	Na plasma meq/l	Filtered Na load meq/uur	TR ‰
					uur 1.73 m <sup>2</sup> meq				
002	4½ mnd	m	0.28	0.45	2.78	15.3	142.0	129.0	4.4
009	8 mnd	m	0.41	1.05	4.39	14.8	137.5	122.5	10.7
010	9 mnd	j	0.35	2.54	12.47	21.6	141.5	182.9	16.4
012	10 mnd	m	0.35	3.47	17.03	24.5	147.0	215.6	6.9

**Tabel 13. Natriumuitscheiding tijdens volumebelasting met hypertone NaCl oplossing bij 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Na excr. uur meq	Na excr. uur 1.73 m <sup>2</sup> meq	GFR ml/min	Na plasma meq/l	Filtered Na load meq/uur	TR ‰
023	4½ jr	m	0.72	7.20	17.13	57.1	147.0	504.0	17.8
024	4½ jr	j	0.74	5.36	12.44	51.5	145.5	449.1	23.2
025	4½ jr	j	0.74	5.50	12.79	60.6	140.0	339.0	19.7
026	4½ jr	j	0.82	5.60	11.83	85.1	135.0	689.7	19.5
027	7½ jr	m	0.81	8.04	17.00	60.5	151.5	549.5	24.9
028	8 jr	m	0.81	7.18	15.23	75.1	140.0	630.8	17.8

**Tabel 14. Natriumuitscheiding tijdens volumebelasting met hypertone NaCl oplossing bij zuigelingen met coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Na excr. uur meq	Na excr. uur 1.73 m <sup>2</sup> meq	GFR ml/min	Na plasma meq/l	Filtered Na load meq/uur	TR ‰
0.44	9 mnd	j	0.38	2.01	9.08	24.4	143.5	209.6	5.2
0.37	11 mnd	m	0.37	1.52	7.08	33.1	144.5	286.5	4.3
0.33	11 mnd	j	0.46	1.68	6.26	21.8	140.5	183.3	8.4

**Tabel 15. Natriumuitscheiding tijdens volumebelasting met hypertone NaCl oplossing bij kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Na excr. uur meq	Na excr. uur 1.73 m <sup>2</sup> meq	GFR ml/min	Na plasma meq/l	Filtered Na load meq/uur	TR ‰
050	1½ jr	m	0.47	0.73	2.66	24.3	138.0	200.8	4.7
052	3½ jr	j	0.66	2.03	5.27	67.5	143.0	578.7	6.1
053	4 jr	j	0.70	3.53	8.65	32.4	143.5	278.5	6.7
054	4½ jr	m	0.60	0.17	0.48	43.3	146.0	379.3	1.0
055	5 jr	j	0.74	2.20	5.10	58.6	139.5	490.9	4.4
056	6 jr	j	0.80	4.99	10.73	58.1	144.5	503.7	10.1
057	6½ jr	j	0.84	1.80	3.67	82.0	147.5	725.7	2.0
058	6½ jr	m	0.90	0.23	0.44	58.1	137.5	479.3	0.2
059	12 jr	m	1.25	3.65	5.01	92.5	137.0	760.3	5.4

**Tabel 16. Natriumuitscheiding tijdens volumebelasting met hypertone NaCl oplossing bij kinderen na operatieve correctie van coarctatie.**

Nr.	Leeftijd	Gesl.	LO m <sup>2</sup>	Na excr. uur meq	Na excr. uur 1.73 m <sup>2</sup> meq	GFR ml/min	Na plasma meq/l	Filtered Na load meq/uur	TR ‰
033	1½ jr	j	0.52	1.95	6.46	35.8	143.5	307.8	6.6
050	2 jr	m	0.50	1.16	3.99	38.4	144.0	331.8	5.7
053	4½ jr	j	0.70	4.04	9.89	66.9	138.0	553.9	10.7
054	5 jr	m	0.63	0.48	1.31	48.6	138.0	402.8	0.9
058	7½ jr	m	0.92	5.98	11.13	89.4	145.0	777.7	7.9

## PROTOCOL PROEF.

Proef glomerulaire filtratie snelheid en renale plasma doorstroming met radioactief joodthalamaat en joodhippuraan, tevens belasting met NaCl.

1. Avond tevoren: extra drinken 20 ml/kg tussen 19 en 23 uur.
2. Ochtend van de proef: extra drinken 10 ml/kg tussen 7 en 8 uur.
3. Proef begint om 8 uur. Patiënt liggend vervoeren naar de functiekamer.
4. Catheter in de blaas. Verzamelzak aansluiten.
5. Infuus 5% glucose klaarmaken met Sigma motor systeem, aansluiten, dit loopt 2 ml/kg/uur.
6. Klaarmaken in injectiespuiten 3% zout 10 ml/0.1 m<sup>2</sup> LO.
7. Klaarmaken fles glucose 5% waarin onderhoudsdosis thalamaat en hippuraan.
8. Klaarmaken priming dosis
9. Blanco bloedafnamen: Hb hcrit  
TE Na K osm  
renine.
10. Verzamelzak urine verwisselen.
11. Insputen zout in 30 minuten.
12. Priming dosis insputen.
13. Aansluiten op infuus glucose met onderhoudsdosering, die loopt 2 ml/kg/uur.
14. 45 minuten wachten.
15. Twee maal 30 minuten clearance. Urine verzamelen: porties 2 en 3 op Na K ureum osm.  
Bloed afnemen middenin op Hb hcrit TE Na K.  
Tevens bloed en urine op thalamaat en hippuraan.
16. Na einde tweede clearance urine doorverzamelen met catheter tot 5 uur na begin insputen zout.

## SAMENVATTING.

Dit proefschrift bevat een onderzoek naar de invloed, die de nier bij het kind ondervindt van de aanwezigheid van een aangeboren coarctatio aortae. Achtereenvolgens worden de vraagstelling, de proefopstelling, en de uitkomsten van het onderzoek beschreven, gevolgd door een discussie van de bevindingen.

In de inleiding wordt de vraagstelling uiteengezet: deze betreft ten eerste de invloed van de nier op het klinische beeld bij jonge kinderen met coarctatie, ten tweede de invloed van de aanwezigheid van coarctatie op de ontwikkeling van de nier.

In het **eerste hoofdstuk** wordt een overzicht gegeven van enkele aspecten van de nierfunctie. Er wordt melding gemaakt van de invloed van de bloeddruk op de nier, en op de veranderingen die optreden wanneer de bloeddruk daalt. In dat geval wordt onder meer het renine-angiotensine systeem gestimuleerd. De regeling van de uitscheiding van natrium wordt beschreven. Vermeld wordt dat volume-expansie de uitscheiding van natrium doet toenemen en dat dit effect bij sommige lijdens aan benigne hypertensie versterkt optreedt.

Bij volwassen lijdens aan coarctatie was geen verhoogde afgifte van renine vastgesteld. Dit was tot nu toe evenmin bij kinderen gevonden. Wel was sinds enige tijd bekend dat bij normale pasgeborenen en jonge zuigelingen hogere waarden voor de plasma renine bestaan dan bij volwassenen. Dit komt ter sprake in het derde deel van het eerste hoofdstuk, waar wordt ingegaan op nieuwe inzichten over de ontwikkeling van de nierfunctie op de kinderleeftijd. Belangrijk is in dit verband ook het geringe vermogen van de nier bij de zuigeling om een belasting met natrium weer snel uit te scheiden. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk vermeld dat ten aanzien van de nier bij het kind met coarctatie weinig onderzoek is verricht.

In het **tweede hoofdstuk** wordt een beschrijving gegeven van de wijze waarop de plasma renine concentratie (PRC) werd onderzocht bij 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen, en bij zuigelingen en kinderen met coarctatie. Het bleek dat een groep 'controle' zuigelingen een significant hogere plasma renine concentratie had dan een groep 'controle' kinderen. Tevens bleek een groep zuigelingen met coarctatie, die nog werden nabehandeld met digoxine, een significant hogere plasma renine te hebben dan een groep 'controle' zuigelingen. Bij de zuigelingen met coarctatie nam de gemiddelde plasma renine concentratie toe met het stijgen van de gemiddelde bloeddruk in de arm. Bij een groep kinderen, ouder dan 1 jaar, met coarctatie bestond een significant hogere plasma renine concentratie, vergeleken met een groep 'controle' kinderen ouder dan 1 jaar. Operatie van de coarctatie leidde tot daling van de bloeddruk in de arm en tot significante daling van de plasma renine concentratie.

In het **derde hoofdstuk** wordt de proefopstelling beschreven waarmee de glomerulaire filtratie snelheid (GFR), effectieve renale plasma doorstroming (ERPF) en de filtratie fractie (FF) zijn bepaald. Hiervoor werd gebruik gemaakt van radioactief gelabelde stoffen. Het bleek dat de groep 'controle' zuigelingen een significant lagere waarde voor GFR en ERPF hadden dan de groep 'controle' kinderen, ook als de gevonden waarden voor volwassen lichaamsoppervlak werden gecorrigeerd. Bij de groep kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie lag GFR en ERPF gemiddeld lager dan bij de groep 'controle' kinderen, zonder daarvan significant te verschillen. Voor de FF geldt dat deze hoger was bij de groep 'controle' zuigelingen dan bij de groep 'controle' kinderen, en hoger bij de groep zuigelingen, respectievelijk kinderen met coarctatie, dan bij de groep 'controle' zuigelingen, respectievelijk 'controle' kinderen. Na operatie bleken GFR en ERPF te stijgen tot de norm. Bij de meesten daalde de FF.

In het **vierde hoofdstuk** zijn de uitkomsten van de natriumuitscheiding tijdens kortdurende

volume belasting met hypertone NaCl oplossing beschreven. Deze oplossing werd intraveneus toegediend, gelijktijdig met de bepaling van GRF en ERPF. De tubulaire rejectie werd berekend en uitgedrukt in ‰ van de gefiltreerde hoeveelheid natrium. Er blijkt verschil te bestaan tussen 'controle' zuigelingen en 'controle' kinderen. Bij de groep 'controle' zuigelingen is de tubulaire rejectie significant lager dan bij de groep 'controle' kinderen. Tussen de groepen 'controle' zuigelingen en zuigelingen met coarctatie kon geen significant verschil worden vastgesteld. Wel was de natriumuitscheiding en de tubulaire rejectie van natrium bij de groep kinderen ouder dan 1 jaar met coarctatie sterk verlaagd ten opzichte van de groep 'controle' kinderen. 6 maanden na operatie bleek het vermogen om natrium uit te scheiden bij volume belasting toegenomen, maar onder de norm. Vergelijking van de natrium excretie met de gefiltreerde hoeveelheid natrium en met de tubulaire rejectie laat zien dat de natriumexcretie vooral bij het kind met coarctatie veel meer afhankelijk is van de tubulaire rejectie dan van de glomerulaire filtratie.

In het **vijfde hoofdstuk** worden de bevindingen nader besproken. Bovendien wordt het patroon van de plasma renine concentratie bij herstel uit decompensatio cordis besproken, en de invloed die toediening van een natriuretisch diureticum op de plasma renine concentratie heeft.

De ontwikkeling van de onderzochte nierfuncties bij respectievelijk de 'controle' groep en de groep met coarctatie is nagegaan. De plasma renine concentratie daalt tijdens de groei van het kind. Bij de groep 'controle' kinderen was de plasma renine concentratie bij de leeftijd van ca. 1 jaar binnen het volwassen gebied gekomen, bij de groep met coarctatie bleef de plasma renine concentratie langer verhoogd. De 'groecurven' voor GFR, ERPF en FF laten een geringe mate van achterblijven bij het kind met coarctatie zien. Het meest gestoord was de uitscheiding van natrium bij volume belasting: deze bleef ook bij het oudere kind met coarctatie op een laag niveau en steeg weinig tijdens de groei. Als parameter van de groei is het lichaamsoppervlak genomen.

We mogen aannemen dat de aanwezigheid van coarctatie het renine-angiotensine systeem stimuleert. Dit is het duidelijkst bij de zuigeling. Deze verhoogde werking van het systeem kan mede verantwoordelijk zijn voor de hypertensie in de arm bij jonge zuigelingen met coarctatie.

Tijdens volume belasting bestaat verlaagde uitscheiding van natrium, vooral bij het oudere kind. Deze verlaging is grotendeels bepaald door een veranderde tubulaire terugresorptie. De proximale tubulus heeft hierin een groot aandeel, terwijl het niet onmogelijk is dat ook in het meer distale deel van het nefron de terugresorptie van natrium veranderd is. Mogelijk is deze neiging tot water- en zoutretentie ook aanwezig zonder opgelegde volume belasting, en leidt deze neiging tot een voortdurende, geringe tot matige volumetoename, die de bloeddruk mede doet stijgen. 6 maanden na operatie was het vermogen om natrium uit te scheiden bij volume belasting slechts ten dele hersteld. Mogelijk is dit een haemodynamische resttoestand. De mate van herstel van dit vermogen zou het slagen van de operatieve correctie in haemodynamische zin kunnen weergeven.



## SUMMARY

This thesis presents the material, methods and results of an investigation on the influence of aortic coarctation on the kidney in infants and children.

In the introductory note the twofold reason is explained why this study was undertaken: firstly, to study the correlation of the symptoms in young patients and the effect of the coarctation on their kidneys, before compensatory mechanisms like development of collateral vessels had occurred; secondly, to study the influence of coarctation on renal development.

The first chapter summarizes several aspects of renal function. Mention is made of the effect of lower arterial blood pressure on the kidney. The normal renal handling of sodium is described, and the fact that in normal individuals volume expansion leads to increased natriuresis. This is more marked in some patients with benign hypertension. A small number of studies of patients with aortic coarctation failed to produce evidence of increased activity of the renin-angiotensin system. It is known that the normal neonate and young infant have a higher plasma renin than the older child, and that normal infants are less able to excrete a given sodium load than older children. Few investigations have been undertaken in children with coarctation.

The second chapter describes the selection of patients and controls, and the methods employed in the study of plasma renin concentrations. A significantly higher level of plasma renin concentration (PRC) in a group of control infants, compared with control children, was found. In infants with coarctation, a rise in plasma renin concentration appeared to be accompanied by a rise in systolic blood pressure in the arm. The increase of plasma renin concentration in a group of infant patients with coarctation, without evidence of cardiac failure but receiving digoxin, compared to a group of control infants on the same diet, was significant. This significant difference was also found in a group of older patients, receiving no medication, compared to a group of control children. It was found that plasma renin concentration fell significantly after corrective surgery. After operation systolic blood pressure in the arm had decreased in all patients.

In the third chapter the investigations of glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF) are described. Radioactively labelled substances were used for these tests. GFR and ERPF, even when corrected for  $1.73 \text{ m}^2$ , were significantly lower in control infants than in control children. In the older group with coarctation GFR and ERPF were slightly lower than in the control group, this difference was not significant. After operation however GFR and ERPF rose towards the values found in the control groups. Filtration fraction (FF) was higher in control infants than in control children, and was higher in the patients with coarctation than in the controls. After operation FF decreased in most patients.

The fourth chapter outlines the effect of acute volume expansion by intravenous hypertonic saline with simultaneous determination of GFR and ERPF. Sodium excretion was measured during five hours and expressed as meq per hour. From GFR and plasma sodium concentration the filtered sodium load was calculated, and the tubular rejection was calculated and expressed in ‰ of filtered sodium load. Tubular rejection was significantly lower in a group of children with coarctation than in a group of control children, and this effect appeared to be mainly determined by a change in tubular reabsorption. In the infant group with coarctation no significant difference from the control infant group was found. 6 months after operation of coarctation partial recovery of the capacity to excrete sodium after volume expansion was demonstrated. In all operated patients sodium excretion rose, but had not reached the level of the control group.

In the fifth chapter the results are discussed in more detail. In addition two small studies on plasma renin concentration during and after cardiac failure, and on the effect of oral furose-mide on plasma renin concentration in normal infants are mentioned.

This study showed that, in young patients, coarctation of the aorta with an elevated blood pressure in the arm, was accompanied by a significant increase in plasma renin concentration. After corrective surgery plasma renin concentration fell significantly. In control infants, plasma renin concentration decreased during the first year of life, to reach the normal adult range at the age of about one year. In infants with coarctation plasma renin concentration was higher in the first year of life, and the decrease to the normal adult range was delayed. Both groups of infants and of children with coarctation had a significantly higher plasma renin concentration than groups of control infants and of control children.

Sodium excretion during acute volume expansion was markedly lower in children with coarctation than in control children. This was mainly due to diminished tubular rejection. This effect was certainly due to a change in the handling of sodium in the proximal tubule; the distal part of the nephron may also have been involved. In control infants and children an increase in the capacity to excrete sodium during acute volume expansion and an increase in tubular rejection was seen during growth. This increase was greatly reduced in patients with coarctation. Possibly the capacity to excrete sodium during acute volume expansion can be used as a test for successful surgical correction of coarctation. 6 months after corrective surgery the capacity to excrete sodium only partially recovered. This may be due to residual haemodynamic abnormalities.

## NAWOORD.

Getrouw aan de grondslagen van de kindergeneeskunde, wil ik graag een enkel woord wijden aan de processen van groei en ontwikkeling die tot dit proefschrift hebben geleid.

Voor mijn opleiding tot kinderarts ben ik veel verschuldigd aan de kinderarts H. Reerink, destijds geneesheer-directeur van het Sophia Kinderziekenhuis. Van hem heb ik geleerd om allereerst de kliniek te laten spreken, en in het bijzonder de eigen waarneming aan het ziekbed. Veel van de patiëntjes, onder zijn leiding onderzocht en behandeld, staan mij nog altijd helder voor ogen. Evenzeer heb ik in die jaren de samenwerking met de kinderchirurg D. Vervat gewaardeerd, en hij was het die mij in contact bracht met de afdelingen kindercardiologie en kinderthoraxchirurgie in 'Great Ormond Street'. Als gast in het Hospital For Sick Children met zijn onnavolgbare Engelse sfeer heb ik gelegenheid gekregen om mijn horizon te verruimen — niet alleen in paediatrische zin.

Daarna volgden enkele jaren in Groningen — in Groningse stijl: kort maar krachtig. De wijze waarop ik daar kennis heb gemaakt met de moderne ontwikkelingen in de kindergeneeskunde, vervult mij nog steeds met een gevoel van bijzondere waardering. Deze waardering betreft allereerst de hoogleraar J. H. P. Jonxis, met zijn altijd inspirerende brede visie op de heden-daagse en toekomstige ontwikkelingen in het eigen kleine land en daarbuiten, en verder alle stafleden, die in 'mijn tijd' voor zo'n prettige sfeer zorgden. Vanzelfsprekend neemt hieronder de hoogleraar in de kindercardiologie K. K. Bossina, bij wie ik twee jaar werkte, een zeer aparte plaats in.

In 1966 brak voor mij een tweede Rotterdamse tijd aan, en in deze tijd staat de figuur van de eerste Rotterdamse hoogleraar in de kindergeneeskunde H. K. A. Visser natuurlijk in het centrum — in het centrum van nieuwbouw en opbouw, van groei en ontwikkeling, van onderzoek, 'patient care' en onderwijs. Aan de ervaringen, opgedaan in die eerste jaren van samenwerking, zal ik altijd met grote vreugde terugdenken. Hij bracht mij op het idee om de kindernefrologie als zelfstandig subspecialisme te gaan ontwikkelen, en voor deze zowel als voor ontelbare andere even geïnspireerde gedachten ben ik hem zeer dankbaar.

Uit enkele ervaringen in de kliniek kwam na enige tijd het vraagstuk omtrent de reactie van de kindernier op coarctatio aortae naar voren; zowel de kindercardioloog V. H. de Villeneuve als de kinderarts J. F. van Gils, toen nog in opleiding in ons ziekenhuis, brachten mij op het idee om in deze richting verdere onderzoeken te gaan verrichten. De steun van het klinisch chemisch laboratorium, onder leiding van de chemicus E. Ben Gershôm, heb ik steeds zeer op prijs gesteld, en in het bijzonder de opgewekte wijze waarop de analist Nico Arnold zijn hulp heeft gegeven, zowel in het laboratorium als bij de kinderen in de onderzoekkamer. Ook de gehele verpleegkundige staf dank ik hartelijk voor de wijze waarop zij hulp heeft gegeven bij het uitvoeren van het onderzoek, niet het minst door urenlang voorlezen van Pippi Langkous. Voor de praktische uitvoering moet ik een woord van hartelijke dank richten tot mevrouw F. van der Bent en mejuffrouw M. Vooy's, die het manuscript niet eenmaal maar vele malen getypt hebben, en aan de heer Bakker van de audiovisuele dienst die de tekeningen maakte.

Ten slotte wil ik een warm gevoel van dankbaarheid uitspreken jegens de internist Dr. M. A. D. H. Schalekamp, die mijn onzekere stappen in de glomerulus en de tubulus een vastere richting heeft gegeven.

## LITERATUUR.

- Amsterdam E.A., Albers W.H., Christlieb A.R., Morgan C.L., Nadas A.S., and Hickler R.B.: Plasma renin activity in children with coarctation of the aorta. *Amer. J. Cardiol.* **23**, 396 (1969).
- Anderson C.F., Sawyer Th.K., and Cutler R.E.: Iothalamate sodium I 125 vs Cyanocobalamin Co 57 as a measure of Glomerular Filtration Rate in man. *JAMA* **204**, 105 (1968).
- Aperia A., Berg U., and Broberger O.: Control of sodium homeostasis in children with recurrent urinary tract infections and reduced Glomerular Filtration Rates. *Acta Paediat. Scand.* **60**, 695 (1971).
- Aperia A., Broberger O., Thodenius K., and Zetterström R.: Renal response to an oral sodium load in newborn full term infants. *Acta Paediat. Scand.* **61**, 670 (1972).
- Aperia A., Berg U., Broberger O., Söderlund S., and Thorén C.: The renal response to an oral salt and fluid load in children with coarctation of the aorta. *Acta Paediat. Scand.* **62**, 241 (1973).
- Barracrough M.A.: Dose-dependent opposite effects of angiotensin on renal sodium excretion. *Lancet* **II**, 987 (1965).
- Barnett H.L.: Kidney function in young infants. *Pediatrics* **5**, 171 (1950).
- Berg U.: Urine elimination of an oral salt and fluid load in healthy children. *Acta Paediat. Scand.* **62**, 505 (1973).
- Berliner R.W.: Intrarenal mechanisms in the control of sodium excretion. *Fed. Proc.* **27**, 1127 (1968).
- Blaine E.H., Davis J.O., and Witty R.T.: Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium to the macula densa. *Circ. Res.* **27** 1081 (1970).
- Blaine E.H., and Davis J.O.: Evidence for a renal vascular mechanism in renin release: New observations with graded stimulation by aortic constriction. *Circ. Res.* **28 en 29**, suppl. II, 118 (1971).
- Brenner B.M., Falchuk K.H., Keimowitz R.I., and Berliner R.W.: The relationship between peritubular capillary protein concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubule. *J. clin. Invest.* **48**, 1519 (1969).
- Broberger U.: Determination of glomerular filtration rate in the newborn. *Acta Paediat. Scand.* **62**, 625 (1973).
- Brown J.J., Davies D.L., Johnson V.W., Lever A.F., and Robertson J.I.S.: Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and untreated. *Amer. Heart J.* **80**, 329 (1970).
- Buckalew V.M., Walker B.R., Puschett J.B., and Goldberg M.: Effects of increased sodium delivery on distal tubular sodium reabsorption with and without volume expansion in man. *J. clin. Invest.* **49**, 2336 (1970).
- Calcagno Ph.L., and Rubin M.I.: Renal extraction of para-aminohippurate in infants and children. *J. clin. Invest.* **42**, 1632 (1963).
- McCance R.A., and Widdowson E.M.: The correct physiological basis on which to compare infant and adult renal function. *Lancet* **II**, 860 (1952).
- Carriere S., Thorburn G.D., O'Morchoe C.C.C., and Clifford Barger A.: Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. *Circ. Res.* **19**, 167 (1966).
- Edelmann C.M.: Pediatric nephrology. *Pediatrics* **51**, 854 (1973).
- Eknoyan G., Suki W.N., Rector F.C., and Seldin D.W.: Functional characteristics of the diluting segment of the dog nephron and the effect of extracellular volume expansion on its reabsorptive capacity. *J. clin. Invest.* **46**, 1178 (1967).

- Fetterman G.H., Shuplock N.A., Philipp F.J., and Gregg H.S.: The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood. *Pediatrics* **35**, 601 (1965).
- Goldblatt H., Kahn J.R., and Hanzal R.F.: Studies on experimental hypertension. IX. The effect on blood pressure of constriction of the abdominal aorta above and below the site of origin of both main renal arteries. *J. exp. Med.* **69**, 649 (1939).
- Goldblatt H., Lamfrom H., and Haas E.: Physiological properties of renin and hupertensin. *Amer. J. Physiol.* **175**, 75 (1953).
- Grotte G., Arturson G., and Malenberg P.: Maturation of kidney function. *Proc. of XII Intern. Congr. Ped.* Mexico City, 32 (1968).
- Gruskin A.B., Edelmann Ch.M., and Yuan S.: Maturation changes in renal blood flow in piglets. *Pediat. Res.* **4**, 7 (1970).
- Hayduk K., Krause D.K., Kaufmann W., Huenges R., Schillmöller U., and Unbehaun V.: Age-dependent changes of plasma renin concentration in humans. *Clin. Sci. Mol. Med.* **45**, 273 (1973).
- Hodson, C.J., Drewe J.A., Karn M.N., and King, A.: Renal size in normal children: A radiographic study during life. *Arch. Dis. Childh.* **37**, 616 (1962).
- Holl H.: De ontwikkeling van het vermogen tot renale natriumuitscheiding bij de jonge rat. Proefschrift, Groningen (1971).
- Jäykkä S.: The problem of dormant fetal organs: The kidneys, lungs and the gut. *Biol. Neonat.* **3**, 343 (1961).
- Jose P.A., Logan A.G., Slotkoff L.M., Lilienfield L.S., Calcagno Ph.L., and Eisner G.M.: Intrarenal blood flow distribution in canine puppies. *Pediat. Res.* **5**, 335 (1971).
- Kotchen T.A., Strickland A.L., Rice T.W., and Walters D.R.: A study of the rening-angiotensin system in newborn infants. *J. Pediat.* **80**, 938 (1972).
- Kritzinger E.E., Kanengoni E., and Jones J.J.: Effective renin activity in plasma of children with kwashiorkor. *Lancet* **I**, 412 (1972).
- Lameijer L.D.F., Soghikian K., and de Graeff J.: The effect of angiotensin on renal sodium excretion: Studies in normal dogs and in dogs with experimental renal artery stenosis. *Clin. Sci.* **30**, 529 (1966).
- Lewy J.E., and Windhager E.E.: Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Amer. J. Physiol.* **214**, 943 (1968).
- Lindheimer M.D., Lalone R.C., and Levinsky N.G.: Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. *J. clin. Invest.* **46**, 256 (1967).
- Ljungqvist A., and Wågermark J.: Renal juxtaglomerular granulation in the human foetus and infant. *Acta path. microbiol. scand.* **67**, 257 (1966).
- Mathew R., Simon G., and Joseph M.: Collateral circulation in coarctation of aorta infancy and childhood. *Arch. Dis. Childh.* **47**, 950 (1972).
- Pickens P.T.: Relation of plasma renin to blood pressure in a patient with coarctation. *Brit. Heart J.* **29**, 135 (1967).
- Ram M.D., Evans K., and Chisholm G.D.: Measurement of effective renal plasma-flow by the clearance of <sup>125</sup>I-Hippuran, *Lancet* **II**, 645 (1967).
- Schalekamp M.A.D.H., Krauss X.H., Schalekamp-Kuyken M.P.A., Kolsters G., and Birkenhäger W.H.: Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin. Sci.* **41**, 219 (1971).

Schalekamp M.A.D.H., Schalekamp-Kuyken M.P.A., de Moor-Fruytier M., Meininger Th., Vaandrager-Kranenburg D.J., and Birkenhäger W.H.: Interrelationships between blood pressure, renin, renin substrate and blood volume in terminal renal failure. *Clin. Sci. Mol. Med.* **45**, 417 (1973).

Scott H.W., and Bahnson H.T.: Evidence for a renal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta. *Surgery* **30** 306 (1951).

Scott H.W., Collins H.A., Langa A.M., and Olsen N.S.: Additional observations concerning the physiology of the hypertension associated with experimental coarctation of the aorta. *Surgery* **36**, 445 (1954).

Sertel H., and Scopes J.: Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age. *Arch. Dis. Childh.* **48**, 717 (1973).

Silkainis G.I., Jeck D., Earon J., Edelmann C.M., Chervu L.R., Blaufox M.D., and Spitzer A.: Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow using plasma disappearance curves. *J. Ped.* **83**, 749 (1973).

Slatopolsky E., Elkan I.O., Weerts C., and Bricker N.S.: Studies on the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. *J. clin. Invest.* **47**, 521 (1968).

Skinner S.L.: Improved assay methods for renin 'concentration' and 'activity' in human plasma. Methods using selective denaturation of renin substrate. *Circ. Res.* **20**, 391 (1967).

Spitzer A., and Windhager E.E.: Effect of peritubular oncotic pressure changes on proximal tubular fluid reabsorption. *Amer. J. Physiol.* **218**, 1188 (1970).

Stalius van Eps L.W., Smorenberg-Schoorl M.E., Zürcher-Mulder A., Birkenhäger W.H. en de Vries L.A.: Vergelijking van de orthostatische water- en zoutretensie met die welke ontstaat bij toediening van angiotensine, noradrenaline en aldosteron. *Ned. T. Geneesk.* **106**, nr. 43, 2184 (1962).

Strong W.B., Botti R.E., Silbert D.R., and Liebman J.: Peripheral and renal vein plasma renin activity in coarctation of the aorta. *Pediatrics* **45**, 254 (1970).

Thurau K., Schnermann J., Nagel W., Horster M., and Wahl M.: Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circ. Res.* **20** en **21**, suppl. II, 79 (1967).

Tobian L.: The juxtaglomerular cells and experimental hypertension. *Proc. of XIV Ann. Conf. on the Kidney*, 17 (1962). Ed. Churchill.

Vander A.J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* **209**, 659 (1965).

Vögeli B., Riedwyl H., Donath A., and Oetliker O.: Comparison of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow determinations obtained by a single injection technique and by means of a standard clearance technique in children. *Acta Paediat. Scand.* **60**, 528 (1971).

Werning C., Schönbeck M., Weidmann P., Baumann K., Gysling E., Wirz P., and Siegenthaler W.: Plasma renin activity in patients with coarctation of the aorta. A comment on the pathogenesis of prestenotic hypertension. *Circ.* **40** 731 (1969).

Wesson L.G.W.: *Physiology of the human kidney*. Ed. Grune & Stratton, blz. 71 (1969).

Id. blz. 252 (1969).

Yagi S., Kramsch D.M., Madoff I.M., and Hollander W.: Plasma renin activity in hypertension associated with coarctation of the aorta. *Amer. J. Med.* **215**, 605 (1968).

## CURRICULUM VITAE.

De schrijfster van dit proefschrift behaalde in 1950 het eindexamen gymnasium beta aan het Johan van Oldebarneveldt gymnasium te Amersfoort. In 1955 slaagde zij voor het doctoraal-examen in de geneeskunde, in 1957 voor het artsexamen, beide te Utrecht. In 1962 werd zij, na een opleidingstijd van vier jaar in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam te hebben doorgebracht, als kinderarts ingeschreven in het specialistenregister. In 1962 en 1963 werkte zij gedurende 10 maanden op de afdelingen kindercardiologie en klinische genetica in het Hospital for Sick Children te Londen. In oktober 1963 werd zij benoemd tot wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de afdeling kindergeneeskunde te Groningen. Zij werkte daar twee jaar op de afdeling kindercardiologie, vervolgens een jaar als algemeen kinderarts in de functie van chef de clinique. In september 1966 werd zij benoemd tot wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de Medische Faculteit te Rotterdam, afdeling kindergeneeskunde. Tot 1970 vervulde zij de functie van chef de clinique. In deze jaren heeft de opbouw van de afdeling kindergeneeskunde en de reorganisatie van het Sophia Kinderziekenhuis veel van haar tijd in beslag genomen. Na september 1970 wijdde zij zich voor een groot deel aan de ontwikkeling van de onderafdeling Kindernefrologie.

